

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CONSOLID 20 mg/ml Ενέσιμο διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg υδροχλωρικής λιδοκαΐνης (2% w/v).  
Κάθε φύσιγγα των 5 ml περιέχει 100 mg υδροχλωρικής λιδοκαΐνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (pH: 5-7)

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CONSOLID ενδείκνυται για χρήση στην αναισθησία με διήθηση ιστών, στην ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία, στην επισκληρίδιο και στην ενδοαρθρική αναισθησία και για τον αποκλεισμό των νεύρων, είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με αδρεναλίνη. Επίσης, ενδείκνυται για ενδοφλέβια χορήγηση για την αντιμετώπιση της σοβαρής συμπτωματικής κοιλιακής ταχυκαρδίας ή ταχυαρρυθμίας, εάν αυτά εκτιμηθούν ότι είναι απειλητικά για τη ζωή, ειδικά μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή χειρουργική επέμβαση στην καρδιά.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

##### *Τοπική και περιφερειακή αναισθησία*

Πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη συγκέντρωση και η μικρότερη δυνατή δόση που παράγει επαρκή αναισθησία.

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ξεχωριστά σύμφωνα με τα στοιχεία κάθε περίπτωσης. Η δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή που πρέπει να αναισθητοποιηθεί, την αγγείωση των ιστών, τον αριθμό των νευρομυϊκών περιοχών που πρέπει να αποκλειστούν, την ατομική ανοχή και την τεχνική της αναισθησίας.

##### Ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών

Η εφάπαξ δόση της υδροχλωρικής λιδοκαΐνης όταν εγχέεται σε ιστούς έχοντας σημαντική συστηματική απορρόφηση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4,5 mg/kg σωματικού βάρους (ΣΒ) (ή 300 mg) όταν δεν χορηγείται συνδυαστικά με κάποια αγγειοσυσταλτική ουσία, όπως η αδρεναλίνη. Εάν η λιδοκαΐνη συνδυαστεί με αγγειοσυσταλτική ουσία, όπως η αδρεναλίνη, η εφάπαξ δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7 mg/kg ΣΒ (ή 500 mg).

Το συνιστώμενο κατωτέρω δοσολογικό σχήμα πρέπει να θεωρηθεί σαν οδηγός της εφάπαξ ποσότητας του ενέσιμου αναισθητικού, η οποία απαιτείται στις περισσότερες περιπτώσεις αναισθησίας, σε ενήλικες με μέσο σωματικό βάρος (70 kg). Η κλινική εμπειρία του γιατρού και η γνώση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς, έχουν μεγάλη σημασία στον υπολογισμό της απαιτούμενης δόσης. Όταν χρησιμοποιούνται τεχνικές παρατεταμένου αποκλεισμού π.χ. επαναλαμβανόμενη χορήγηση, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα ή η πρόκληση βλάβης τοπικά στο νεύρο.

Τύπος αποκλεισμού	Συγκέντρωση	Μέγιστη δόση χωρίς/με αδρεναλίνη		Έναρξη δράσης (λεπτά)	Διάρκεια δράσης χωρίς αδρεναλίνη (h)
		ml	mg		
<b>ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ</b>					
<b>Επισκληρίδιος οσφυϊκός <sup>(1)</sup></b>	20*	15-25	300 (χωρίς) ή 500 (με αδρεναλίνη)	15-20	1,5-2
<b>Επισκληρίδιος θωρακικός <sup>(1)</sup></b>	15 20*	10-15 10-15	150 (χωρίς) ή 225 (με αδρεναλίνη) 200 (χωρίς) ή 300 (με αδρεναλίνη)	10-20 10-20	1-1,5 1,5-2
<b>Επισκληρίδιος Ουραϊός <sup>(1)</sup></b>	10 20*	20-30 15-25	200 (χωρίς) ή 300 (με αδρεναλίνη) 300 (χωρίς) ή 500 (με αδρεναλίνη)	15-30 15-30	1-1,5 1,5-2
<b>Ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία (I.V.) (Αποκλεισμός του Bier)</b>					
α. Άνω άκρα <sup>(2)</sup>	5	40	200	10-15	Μέχρι την αφαίρεση της σφιχτής αιμοστατικής ταινίας (tourniquet)
β. Κάτω άκρα <sup>(2)</sup>					
i) Μηριαία περίδεση	5	60	300	10-15	
ii) Γαστροκνημιαία περίδεση	5	40	200	10-15	
<b>Ενδοαρθρικός αποκλεισμός <sup>(3)</sup></b>	5 10	≤60 ≤40	≤300 ≤400	5-10 5-10	30-60 λεπτά μετά το washout
<b>Αποκλεισμός περιφερικών νεύρων μπλοκ</b>					

<b>(Field block)</b>					
Διήθηση	5 10	≤80 ≤40	≤400 ≤400	1-2 1-2	1,5-2 2-3
Αποκλεισμός δακτύλων	10	1-5	10 (χωρίς) ή 50 (με αδρεναλίνη)	2-5	1,5-2
Μεσοπλεύριος (ανά νεύρο)	10 15	2-5 2-4	20 (χωρίς) ή 50 (με αδρεναλίνη) 30 (χωρίς) ή 60 (με αδρεναλίνη)	3-5 3-5	1-2 2-3
Ο μέγιστος αριθμός των νεύρων που μπλοκάρονται την ίδια στιγμή πρέπει να είναι ≤ 8					
Οπισθοβολβικός	20	4	80	3-5	1,5-2
Περιβολβικός	10	10-15	100 (χωρίς) ή 150 (με αδρεναλίνη)	3-5	1,5-2
Αιδοικός αποκλεισμός	10	10	100	5-10	1,5-2
Αποκλεισμός τραχήλου της μήτρας (κάθε πλευρά)	10	10	100	3-5	1-1.5
Βραχιονίου πλέγματος	10	40-50	400 (χωρίς) ή 500 (με αδρεναλίνη)	15-30	1,5-2
Μασχαλιαίος	10	40-50	400 (χωρίς) ή 500 (με αδρεναλίνη)	15-30	1,5-2
Υποκλείδιος, μεσοσκαληνός και Υποκλείδιος περιαγγειακός	10	30-40	300 (χωρίς) ή 400 (με αδρεναλίνη)	15-30	1,5-2
Ισχιακού νεύρου	20*	15-20	300 (χωρίς) ή 400 (με αδρεναλίνη)	15-30	2-3
3 σε 1 (Μηριαίου νεύρου, θυροειδούς νεύρου και πλαγίου δερματικού νεύρου)	10	30-40	300 (χωρίς) ή 400 (με αδρεναλίνη)	15-30	1,5-2

1) Η δόση περιλαμβάνει και τη δοκιμαστική δόση

2) Να μην αφαιρείτε την σφιχτή αιμοστατική ταινία (tourniquet) για 20 λεπτά από τη διενέργεια της ενδοφλέβιας ένεσης

3) Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία των προϊόντων με δραστική ουσία λιδοκαΐνη για χονδρόλυση σε ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητικά ενδο-αρθρικά συνεχή έγχυση τοπικών αναισθητικών. Η λιδοκαΐνη δεν έχει εγκριθεί για την ένδειξη αυτή (Βλ. παράγραφο “4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

≤ = μέγιστη δόση

\*Η συνιστώμενη δοσολογία ενδείκνυται μόνο για ενήλικες.

Η λιδοκαΐνη μπορεί να συνδυαστεί με κάποια αγγειοσυσταλτική ουσία, π.χ. αδρεναλίνη, για παράταση της αναισθησίας. Η προσθήκη της αδρεναλίνης σε συγκέντρωση 1:100.000 έως 1:200.000 έχει αποδειχθεί χρήσιμη.

Οι δόσεις που περιλαμβάνονται στον ανωτέρω πίνακα είναι εκείνες που θεωρούνται απαραίτητες για την επίτευξη επιτυχούς αποκλεισμού και θα πρέπει να θεωρηθεί ως οδηγός για χρήση στον μέσο ενήλικα. Όσον αφορά την έναρξη και διάρκεια δράσης, υπάρχουν ευρείες εξατομικευμένες διαφοροποιήσεις. Για τους παράγοντες που επηρεάζουν συγκεκριμένες τεχνικές αποκλεισμού και για τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενούς θα πρέπει να συμβουλευτείτε τα σχετικά εγχειρίδια.

Πρέπει να αποφεύγεται η μη αναγκαία χορήγηση μεγάλων δόσεων τοπικών αναισθητικών. Γενικά η χειρουργική αναισθησία (π.χ. επισκληρίδιος αναισθησία) απαιτεί τις υψηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Στα μικρότερα νεύρα ή όταν απαιτείται λιγότερο έντονος αποκλεισμός συνιστώνται χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Ο όγκος του χορηγούμενου φαρμάκου επηρεάζει την έκταση της αναισθησίας.

Προκειμένου να αποφευχθεί η ενδοαγγειακή χορήγηση, συνιστάται η προσεκτική αναρρόφηση πριν και κατά τη διάρκεια της κύριας δόσης. Η κύρια δόση θα πρέπει να ενίεται αργά με ρυθμό 100-200 mg/min ή σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις ενώ παράλληλα ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε συνεχή συνομιλία με τον ασθενή.

Όταν πρόκειται να ενεθεί δόση για επισκληρίδια αναισθησία και προκειμένου να αποφευχθεί ακούσια ενδοαγγειακή ή υποαραχνοειδής ένεση, συνιστάται η χορήγηση μιας δοκιμαστικής δόσης 3-5 ml λιδοκαΐνης με αδρεναλίνη, τουλάχιστον 5 λεπτά πριν από τη χορήγηση της συνολικής δόσης. Στη συνεχή επισκληρίδιο αναισθησία, η μέγιστη δόση δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται σε χρονικό διάστημα λιγότερο των 90 λεπτών. Κατά λάθος ενδοαγγειακή ένεση μπορεί να αναγνωριστεί από παροδική αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Η κατά λάθος αναισθησία στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης (ενδονωτιαία/ενδοραχιαία) μπορεί να αναγνωριστεί από το νευρικό αποκλεισμό. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα τοξικότητας η ένεση πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Στην ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία (αποκλεισμός Bier), η σφιχτή αιμοστατική ταινία (tourniquet) γύρω από το άκρο δεν πρέπει να αφαιρείται για τουλάχιστον 20 λεπτά από τη διενέργεια της ενδοφλέβιας ένεσης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας από 1-12 ετών

Τύπος αποκλεισμού	Συγκέντρωση	Μέγιστη δόση χωρίς αδρεναλίνη	Έναρξη δράσης	Διάρκεια δράσης χωρίς αδρεναλίνη
	mg/ml	ml/kg	(λεπτά)	(h)
Επισκληρίδιος Ουραίος	10	0.5 ml/kg ή 5 mg/kg (χωρίς) ή 7 mg/kg (με αδρεναλίνη)	10-15	1-1.5

Στα παιδιά η δοσολογία υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος και την ηλικία του ασθενούς και τη φύση της διαδικασίας. Στα παιδιά μπορούν να χορηγηθούν μέχρι 5 mg/kg. Με την προσθήκη αδρεναλίνης, μπορούν να χορηγηθούν μέχρι 7 mg/kg.

Το συνιστώμενο ανωτέρω δοσολογικό σχήμα για παιδιά πρέπει να θεωρηθεί σαν οδηγός για τη χρήση του τοπικού αναισθητικού στην παιδιατρική. Υπάρχουν εξατομικευμένες διαφοροποιήσεις. Σε παιδιά με μεγάλο σωματικό βάρος η δόση μειώνεται σταδιακά και συνήθως βασίζεται στο ιδανικό σωματικό βάρος.

Για τους παράγοντες που επηρεάζουν συγκεκριμένες τεχνικές αποκλεισμού και για τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενούς θα πρέπει να συμβουλευτείτε τα σχετικά εγχειρίδια. Για αναισθησία σε παιδιά, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο χαμηλή περιεκτικότητα (0,5% w/v) του τοπικού αναισθητικού. Για να επιτευχθεί ένα πλήρης κινητικός αποκλεισμός, μπορεί να απαιτείται υψηλότερη περιεκτικότητα (1% w/v).

Η λιδοκαΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών, καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την υποστήριξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς της σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών την παρούσα στιγμή.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Για τους ηλικιωμένους ασθενείς, οι δόσεις υπολογίζονται εξατομικευμένα ανάλογα με την ηλικία και το σωματικό βάρος του ασθενούς. Οι δοσολογίες μπορεί να χρειαστούν προσαρμογή, καθώς η καρδιακή παροχή και η ροή του αίματος στο ήπαρ ενδέχεται να μειώνονται στις προχωρημένες ηλικίες υποδεικνύοντας μειωμένη κάθαρση της λιδοκαΐνης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Άλλες ειδικές ομάδες ασθενών*

Οι δόσεις πρέπει να μειώνονται σε ασθενείς με **κακή γενική κατάσταση** υγείας ή σε ασθενείς με **μειωμένη ικανότητα δέσμευσης πρωτεϊνών** (που προκύπτει π.χ. από νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, καρκίνο, εγκυμοσύνη).

Σε ασθενείς με σοβαρή **νεφρική ανεπάρκεια**, η δόση μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί λόγω της μειωμένης κάθαρσης και του αυξημένου χρόνου ημίσειας ζωής της λιδοκαΐνης (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με **ηπατικές ασθένειες παρουσιάζουν μειωμένη ανοχή** στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μειωμένο ηπατικό μεταβολισμό και μειωμένη σύνθεση πρωτεϊνών με αποτέλεσμα χαμηλότερο ρυθμό δέσμευσης του τοπικού αναισθητικού με τις πρωτεΐνες. Συνιστάται μείωση της δόσης σε τέτοιες περιπτώσεις.

Η δόση πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα **καρδιακής ανεπάρκειας**. Παρ' όλα αυτά, ο τοπικός ή περιφερικός αποκλεισμός των νεύρων μπορεί να αποτελεί την αναισθητική μέθοδο επιλογής για αυτούς τους ασθενείς.

Κατά τη διάρκεια της **εγκυμοσύνης**, η δόση μπορεί να μειωθεί ανάλογα με τον τύπο της αναισθησίας. Η τοπική αναισθησία αποκλεισμού, στην οποία απαιτούνται συνήθως μεγάλες δόσεις, πρέπει να αποφεύγεται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Σε είδη αναισθησίας αποκλεισμού στα οποία χορηγούνται μικρότερες δόσεις, η δοσολογία μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί λόγω των μεταβολών στα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στην προχωρημένη εγκυμοσύνη.

#### ***Αντιαρρυθμική θεραπεία***

##### *Ενήλικες*

Η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς και το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Εφάπαξ ταχεία ενδοφλέβια (bolus) χορήγηση:

Οι συνήθεις δόσεις είναι 50-100 mg ή 1-1,5 mg/kg ΣΒ υδροχλωρικής λιδοκαΐνης ως απευθείας ενδοφλέβια ένεση, που αντιστοιχεί σε περίπου 2,5 - 5 ml ή 0,05 - 0,075 ml/kg ΣΒ ενέσιμου διαλύματος CONSOLID, υπό την παρακολούθηση ΗΚΓ.

Ο ρυθμός της ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25-50 mg/min, που αντιστοιχεί σε περίπου 1,25-2,5 ml/min ενέσιμου διαλύματος CONSOLID.

Θα πρέπει να περάσει ένα επαρκές χρονικό διάστημα, ώστε μέσω αργής κυκλοφορίας να καταστεί δυνατή η μεταφορά του φαρμάκου στο σημείο δράσης. Εάν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της πρώτης δόσης είναι ανεπαρκές εντός των πρώτων 5 - 10 λεπτών, η αρχική δόση μπορεί να επαναληφθεί μία ή δύο φορές έως τη μέγιστη δόση των 200 - 300 mg σε 1 ώρα.

#### Δόση συντήρησης:

Για να διατηρηθούν οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις της λιδοκαΐνης στο πλάσμα (1,5-5 μικρογραμμάρια/ml), η υδροχλωρική λιδοκαΐνη εγχύεται με ρυθμό 20 - 50 μικρογραμμάρια/kg ΣΒ/λεπτό (περίπου 1-4 mg/λεπτό), που αντιστοιχεί σε περίπου 0,001 - 0,0025 ml/kg ΣΒ/λεπτό.

Οι εγχύσεις μπορούν να παρασκευαστούν με προσθήκη 1.000 mg μονοϋδρικής υδροχλωρικής λιδοκαΐνης, που αντιστοιχεί σε 50 ml 2% w/v CONSOLID, σε 500 ml διαλύματος γλυκόζης ή φυσιολογικού ορού.

Οι ενδοφλέβιες εγχύσεις πρέπει να γίνονται υπό παρακολούθηση ΗΚΓ για την αποφυγή πιθανής υπερδοσολογίας και τοξικότητας.

Η έγχυση θα πρέπει να σταματήσει μόλις ο βασικός καρδιακός ρυθμός του ασθενούς φαίνεται να σταθεροποιείται ή με τα πρώτα σημάδια εμφάνισης τοξικότητας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, είναι απαραίτητο να συνεχιστεί η έγχυση πέραν των 24 ωρών. Οι ασθενείς θα πρέπει το συντομότερο δυνατό να σταματήσουν την ενδοφλέβια χορήγηση του αντιαρρυθμικού φαρμάκου και να ξεκινήσουν από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία για την αρρυθμία ως θεραπεία συντήρησης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης της λιδοκαΐνης σε παιδιά δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική κατάσταση και τη φύση της διαδικασίας.

Στα βρέφη και στα παιδιά μπορεί να χορηγηθεί αρχικά *iv bolus* 0,5-1 mg/kg ΣΒ. Αυτή η δόση μπορεί να επαναληφθεί σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς, αλλά η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3-5 mg/kg ΣΒ. Εάν απαιτείται, μπορεί να δοθούν ως έγχυση συντήρησης 10-50 μικρογραμμάρια/kg ΣΒ/λεπτό μέσω αντλίας έγχυσης.

Για ανάγκες προχωρημένης υποστήριξης της καρδιαγγειακής λειτουργίας στα παιδιά, η συνιστώμενη δοσολογία είναι μια αρχική εφάπαξ ταχεία ενδοφλέβια ένεση (δηλ. *bolus*) 1 mg/kg ΣΒ μέχρι μία μέγιστη αρχική δόση των 100 mg.

Εάν η κοιλιακή ταχυκαρδία ή η κοιλιακή μαρμαρυγή δεν βελτιωθεί μετά από απινίδωση (ή καρδιοανάταξη) και τη χορήγηση μίας αρχικής συνιστώμενης δόσης λιδοκαΐνης, θα πρέπει να ξεκινήσει μία ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 20-50 μικρογραμμάρια/kg ΣΒ ανά λεπτό.

Η λιδοκαΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών, καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την υποστήριξη της ασφάλειας και την αποτελεσματικότητα της σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών την παρούσα στιγμή.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Για τους ηλικιωμένους ασθενείς, οι δόσεις υπολογίζονται εξατομικευμένα ανάλογα με την ηλικία και το σωματικό βάρος του ασθενούς. Οι δοσολογίες μπορεί να χρειαστούν προσαρμογή, καθώς η καρδιακή παροχή και η ηπατική ροή αίματος μειώνονται στις προχωρημένες ηλικίες υποδεικνύοντας μειωμένη κάθαρση της λιδοκαΐνης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Άλλες ειδικές ομάδες ασθενών

Καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, συγχορήγηση φαρμάκων, εγκυμοσύνη:

Η δόση πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, που λαμβάνουν φάρμακα που εντείνουν τις επιδράσεις της λιδοκαΐνης (βλ. παράγραφο 4.5) και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.6). Δείτε επίσης την παράγραφο 5.2.

#### Νεφρική ανεπάρκεια:

Κατά κανόνα, η νεφρική ανεπάρκεια δεν απαιτεί ειδική προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικές επιδράσεις που προκαλούνται από τη συσσώρευση ενεργών μεταβολιτών.

Σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας, η δόση μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

##### ***Τοπική και περιφερική αναισθησία***

Ενδοφλέβια χορήγηση (μόνο για ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία - Αποκλεισμός του Bier), επισκληρίδια και ενδοαρθρική χορήγηση.

Κάθε τοπική διαδικασία αναισθησίας θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από προσωπικό επαρκώς εξειδικευμένο στην αντίστοιχη τεχνική αναισθησίας.

##### ***Αντιαρρυθμική θεραπεία***

Ενδοφλέβια χορήγηση.

Το διάλυμα χορηγείται ως αργή ενδοφλέβια ένεση ή ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση με κατάλληλο διάλυμα φορέα.

Λόγω της σχετικά μικρής διάρκειας δράσης της λιδοκαΐνης, η ένεση πρέπει να ακολουθείται από συνεχή έγχυση, εάν είναι δυνατόν, χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης.

#### **4.3. Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη λιδοκαΐνη, στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Οξεία πορφυρία
- Τοπική και περιφερειακή αναισθησία:
  - Θα πρέπει να εξετάζονται οι ειδικές αντενδείξεις που αφορούν στην επισκληρίδιο αναισθησία:
    - υποογκαιμία που δεν έχει αντιμετωπιστεί με θεραπεία,
    - διαταραχή της πήξης (επίκτητη, επαγόμενη, γενετική),
    - αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση,
    - αιμορραγία στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης (ενδονωτιαία/ενδοραχιαία)
    - έντονη υπόταση, όπως σε καρδιογενές και υποογκαιμικό σοκ.
- Αντιαρρυθμική θεραπεία:
  - σοβαρές διαταραχές της αγωγιμότητας (π.χ. βραδυκαρδία, σύνδρομο Stokes Adams ή σοβαρού βαθμού φλεβοκομβικός, κολλοκοιλιακός ή ενδοκοιλιακός αποκλεισμός),
  - έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 3 μηνών,
  - σημαντικά μειωμένη καρδιακή παροχή, εκτός εάν υπάρχει καρδιακή αρρυθμία που κρίνεται απειλητική για τη ζωή.

#### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### ***Γενικά***

Στην περίπτωση γνωστής αλλεργίας σε άλλα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου, θα πρέπει να θεωρείται πιθανή η αλλεργία στη λιδοκαΐνη.

Η συνεχής ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση μπορεί να προκαλέσει αθροιστική τοξικότητα και ταχυφυλαξία.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται ειδική προσοχή (βλ. επίσης παράγραφο 4.2), όπως:

1. Ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας (βλ. επίσης παράγραφο 4.3), όπως βραδυκαρδία, μερικό ή πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, επειδή τα τοπικά αναισθητικά μπορεί να καταστείλουν τη μυοκαρδιακή αγωγιμότητα.
2. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.
3. Ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.
4. Ασθενείς με μυασθένεια gravis.
5. Ασθενείς με επιληψία. Οι ασθενείς με επιληψία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση συμπτωμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αυξημένη τάση για σπασμούς ακόμη και με δόσεις κάτω από τις μέγιστες.
6. Ασθενείς με σοβαρή υποξία, αναπνευστική ανεπάρκεια.
7. Οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με κακή γενική κατάσταση υγείας.
8. Ασθενείς με υπο-ογκαιμία ή σοβαρό σοκ.
9. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη) πρέπει να βρίσκονται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση η οποία να περιλαμβάνει και ηλεκτροκαρδιογράφημα, λόγω της πιθανής άθροισης των καρδιακών τους αποτελεσμάτων (Βλ. παράγραφο "4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης").
10. Οι ασθενείς με οξεία πορφυρία. Το CONSOLID είναι κατά πάσα πιθανότητα πορφυρογόνο και πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς με οξεία πορφυρία μόνο σε βασικές και επείγοντες ενδείξεις. Κατάλληλες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται για τους ασθενείς με πορφυρία.

Γενικά, πριν από την ένεση λιδοκαΐνης, πρέπει να διασφαλίζεται ότι τόσο όλος ο εξοπλισμός για ανάνηψη όσο και η επείγουσα φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία τοξικών αντιδράσεων (από το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό ή το κεντρικό νευρικό σύστημα) είναι άμεσα διαθέσιμα. Εάν εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις, η λιδοκαΐνη πρέπει να διακοπεί.

Το CONSOLID δε συνιστάται σε άτομα με αβαθή πρόσθιο θάλαμο ή ιστορικό οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Η χρήση του CONSOLID σε ασθενείς με αβαθή πρόσθιο θάλαμο, ιστορικό οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας και/ή ανεπαρκή διαστολή κόρης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης τόσο ιριδοκίλης όσο και συνδρόμου χαλαρής ίριδας.

#### **Τοπική και περιφερική αναισθησία**

Οι διαδικασίες που αφορούν την περιοχική ή τοπική αναισθησία, εκτός από κάποιες πολύ απλές περιπτώσεις, πρέπει πάντοτε να γίνονται σε χώρο με τον απαραίτητο εξοπλισμό, το κατάλληλο προσωπικό και τα φάρμακα που χρειάζονται για την παρακολούθηση και την επείγουσα ανάνηψη για άμεση χρήση. Όταν διενεργείται αποκλεισμός νευρικών πλεγμάτων, πριν την ένεση του τοπικού αναισθητικού, θα πρέπει πρώτα να εισαχθεί καθετήρας ενδοφλέβιας χορήγησης. Το προσωπικό της κλινικής πρέπει να έχει εκπαιδευτεί επαρκώς και καταλλήλως στη διαδικασία που θα διεξαχθεί και πρέπει να είναι εξοικειωμένο με τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της συστηματικής τοξικότητας ή άλλων επιπλοκών (Βλ. "4.9. Υπερδοσολογία").

Η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης (ενδονωτιαία/ενδοραχιαία), επισκληρίδιας, της ουραίας ή της παρά του τραχήλου της μήτρας αναισθησίας.

Όταν χρησιμοποιείται για τοπική αναισθησία, είναι σημαντική η προστασία από τυχαία ενδοαγγειακή ένεση και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η απορρόφηση μπορεί να είναι γρήγορη σε περιοχές με αυξημένη αγγείωση ειδικά εάν αυτές έχουν φλεγμονή ή τραύμα.

Η επίδραση των τοπικών αναισθητικών μπορεί να μειωθεί εάν η έγχυση γίνεται σε περιοχή με φλεγμονή ή λοίμωξη εξαιτίας της αυξημένης συστηματικής απορρόφησης λόγω υψηλότερης ροής αίματος και της μειωμένης επίδρασης λόγω του χαμηλότερου pH του μολυσμένου ιστού.



Ορισμένες διαδικασίες τοπικής αναισθησίας μπορεί να συσχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξάρτητα από το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται π.χ.:

1. Μετά από κεντρικό αποκλεισμό νεύρων θεωρείται πιθανή η εμφάνιση καρδιαγγειακής καταστολής, ειδικά παρουσία υπο-ογκαιμίας. Η επισκληρίδια αναισθησία πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επιβαρυνμένο καρδιαγγειακό σύστημα.

2. Οπισθοβολβικές ενέσεις μπορεί μερικές φορές να προσεγγίσουν τον κρανιακό υπαραχνοειδή χώρο, προκαλώντας προσωρινή τύφλωση, καρδιαγγειακή καταπληξία (collapse), άπνοια, σπασμούς κ.λ.π. Τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να διαγιγνώσκονται και να αντιμετωπίζονται αμέσως.

3. Περιβολβικές και οπισθοβολβικές ενέσεις με τοπικά αναισθητικά έχουν ένα μικρό κίνδυνο εμφάνισης εμμένουσας δυσλειτουργίας των οφθαλμικών μυών. Πρωταρχικές αιτίες είναι το τραύμα και/ή τοπικές τοξικές αντιδράσεις από τους μυς και/ή τα νεύρα.

Η σοβαρότητα τέτοιων αντιδράσεων των ιστών σχετίζεται με το βαθμό του τραύματος, τη συγκέντρωση του τοπικού αναισθητικού και τη διάρκεια της έκθεσης του ιστού στο τοπικό αναισθητικό. Γι' αυτό το λόγο, όπως με όλα τα τοπικά αναισθητικά πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη δραστική συγκέντρωση και δόση. Αγγειοσυσπαστικά και άλλα πρόσθετα μπορεί να χειροτερέψουν τις αντιδράσεις των ιστών και πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν υπάρχει ένδειξη.

4. Ενέσεις στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού (τραχήλου) μπορεί κατά λάθος να γίνουν ενδοαρτηριακά, προκαλώντας εγκεφαλικά συμπτώματα ακόμα και σε χαμηλές δόσεις. Κατά τη διάρκεια των αναισθητικών διαδικασιών στον αυχένα και την περιοχή της κεφαλής, οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικών επιδράσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

5. Ο αποκλεισμός παρά τον τράχηλο της μήτρας μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει βραδυκαρδία/ταχυκαρδία του εμβρύου και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά η καρδιακή συχνότητα του εμβρύου. Η βραδυκαρδία μπορεί να σχετίζεται με οξέωση του εμβρύου.

Υπάρχει κίνδυνος κεφαλαλγίας μετά από αναισθησία στη σπονδυλική στήλη κυρίως σε εφήβους και ενήλικες ηλικίας έως 30 ετών. Αυτός ο κίνδυνος κεφαλαλγίας μετά από αναισθησία στη σπονδυλική στήλη μπορεί να μειωθεί σημαντικά χρησιμοποιώντας αρκετά λεπτές βελόνες ένεσης με στόχο το βραδύ ρυθμό χορήγησης αναισθησίας.

Μετά από ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία μετά την αφαίρεση της σφιχτής αιμοστατικής ταινίας (tourniquet) υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών. Επομένως, το τοπικό αναισθητικό πρέπει να εγχύεται σε διαιρεμένες δόσεις.

Μετά την κυκλοφορία προϊόντων με δραστική ουσία λιδοκαΐνη, υπήρξαν αναφορές για χονδρόλυση σε ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητικά ενδο-αρθρική συνεχή έγχυση τοπικών αναισθητικών. Η πλειονότητα των αναφερόμενων περιπτώσεων χονδρόλυσης αφορούσαν την άρθρωση του ώμου. Δεν έχει τεκμηριωθεί συσχετισμός λόγω των πολλών παραγόντων που συμβάλλουν και τη μη σαφή αναφορά στην επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με το μηχανισμό δράσης. Η ενδο-αρθρική συνεχής έγχυση δεν αποτελεί εγκεκριμένη ένδειξη για το CONSOLID.

Ασθενείς με κακή γενική κατάσταση υγείας ή άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως προχωρημένη ηπατική νόσο ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία χρειάζονται ειδική προσοχή, αν και συνήθως η περιοχική αναισθησία είναι η ενδεδειγμένη τεχνική, γι' αυτούς τους ασθενείς.

Η αναισθησία στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης (ενδονωτιαία/ενδοραχιαία) και η επισκληρίδια αναισθησία μπορεί να προκαλέσει υπόταση και βραδυκαρδία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους. Αυτό μπορεί να προληφθεί είτε με την εκ των προτέρων φόρτιση της κυκλοφορίας με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή διαλύματα ή με την ένεση ενός αγγειοσυσπαστικού, όπως η εφεδρίνη 20-40 mg, ενδομυϊκώς. Η υπόταση πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως π.χ. με εφεδρίνη 5-10 mg ενδοφλεβίως και αν χρειαστεί, με επανάληψη της χορήγησης.

### ***Αντιαρρυθμική θεραπεία***

Στην οξέωση, η σύνδεση της λιδοκαΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μειώνεται και συνεπώς αυξάνεται η συγκέντρωση της ελεύθερης λιδοκαΐνης. Για αυτό το λόγο η επίδραση της λιδοκαΐνης μπορεί να αυξηθεί στην οξέωση. Η υποκαλιαιμία, η υπερκαλιαιμία, η υποξία και οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας πρέπει να αντιμετωπιστούν πριν από τη χορήγηση της λιδοκαΐνης σε ασθενείς που χρειάζονται μεγάλες δόσεις αντιαρρυθμικών φαρμάκων.

Κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης παρεντερικής θεραπείας με λιδοκαΐνη, η ομοιόσταση των υγρών, οι ηλεκτρολύτες στον ορό και η οξεοβασική ισορροπία πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Η χορήγηση της λιδοκαΐνης θα πρέπει να συνοδεύεται από συνεχή παρακολούθηση του ΗΚΓ, της αρτηριακής πίεσης, του επιπέδου συνείδησης και της αναπνοής. Ιδιαίτερα κατά τη ρύθμιση της δόσης του αντιαρρυθμικού φαρμάκου, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας. Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος ιατρικός εξοπλισμός της καρδιακής λειτουργίας για καταστάσεις έκτακτης ανάγκης. Εάν μία ή περισσότερες παράμετροι υποδηλώνουν επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, απαιτείται επαναξιολόγηση της θεραπείας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει διακοπή της χορήγησης της λιδοκαΐνης.

### ***Σημείωση:***

Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αναισθησία, οι διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να μην αναγνωριστούν άμεσα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην καρδιά μπορεί να εμφανιστούν ξαφνικά χωρίς προηγούμενα προειδοποιητικά συμπτώματα.

*Έμφραγμα του μυοκαρδίου:* Ενώ η λιδοκαΐνη ενδείκνυται για τη θεραπεία κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς που είχαν περάσει πρόσφατα έμφραγμα του μυοκαρδίου, η προφυλακτική χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να σχετίζεται με καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένη θνησιμότητα.

Η χορήγηση λιδοκαΐνης για την εξάλειψη των έκτακτων κοιλιακών συστολών χωρίς προηγούμενη επιτάχυνση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να προκαλέσει συχνότερες και σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες.

### **Το CONSOLID περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φύσιγγα, είναι δηλαδή αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### ***Άλλα τοπικά αναισθητικά***

Η λιδοκαΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα τοπικά αναισθητικά δεδομένου ότι οι συστηματικές τοξικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό και κεντρικό νευρικό σύστημα είναι αθροιστικές.

Η λιδοκαΐνη παρατείνει τη δράση των νευρομυϊκών παραγόντων αποκλεισμού όπως το suxamethonium και το cisatracurium.

Η επισκληρίδια χορήγηση λιδοκαΐνης σε συνδυασμό με μόνο κλονιδίνη, μόνο αδρεναλίνη, ή μαζί κλονιδίνη συν αδρεναλίνη μειώνει σημαντικά τη C<sub>max</sub> της λιδοκαΐνης.

### ***Πτητικά αναισθητικά***

Εάν η λιδοκαΐνη και τα πτητικά αναισθητικά χορηγηθούν ταυτόχρονα, τα κατασταλτικά αποτελέσματα και των δύο μπορεί να ενταθούν.

### ***Αντιαρρυθμικά κατηγορίας I***

Η ταυτόχρονη χορήγηση λιδοκαΐνης και άλλων αντιαρρυθμικών παραγόντων κατηγορίας I (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) πρέπει να αποφεύγεται λόγω των αθροιστικών επιδράσεων και του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών. Προσοχή πρέπει να δίνεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με αδυναμία καρδιακής αντιρρόπησης.

#### Αντιαρρυθμικά κατηγορίας III

Ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης της λιδοκαΐνης και των αντιαρρυθμικών φαρμάκων κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, βρετύλιο, σοταλόλη ή δοφετιλίδη), δεν έχουν διεξαχθεί, αλλά συνιστάται προσοχή λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων (Βλ. παράγραφο “4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”). Προσοχή πρέπει να δίνεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με αδυναμία καρδιακής αντιρρόπησης

#### Άλλα αντιαρρυθμικά

Η λιδοκαΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες με δομικές ομοιότητες με τα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου, π.χ. ορισμένα αντιαρρυθμικά, όπως μεξιλετίνη, δισοπυραμίδη ή προκαΐναμίδη και τοκαϊνίδη, δεδομένου ότι οι συστηματικές τοξικές επιδράσεις είναι αθροιστικές.

Εάν η λιδοκαΐνη συνδυαστεί με άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως οι β-αναστολείς ή οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, η ανασταλτική επίδραση στην κολποκοιλιακή και ενδοκοιλιακή αγωγιμότητα, καθώς και στη συσταλτικότητα μπορεί να αυξηθεί.

Οι β-αναστολείς (π.χ. προπρανολόλη, μετοπρολόλη), επειδή μειώνουν την κάθαρση της λιδοκαΐνης, μπορεί να προκαλέσουν δυνητικά τοξικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν η λιδοκαΐνη χορηγείται σε επαναλαμβανόμενες υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να μην έχουν καμία κλινική σημασία μετά την βραχυχρόνια χορήγηση λιδοκαΐνης στις συνιστώμενες δόσεις.

#### Αγγειοσυσταλτικά

Η τοπική αναισθητική επίδραση παρατείνεται σε συνδυασμό με ένα αγγειοσυσταλτικό, όπως π.χ. επινεφρίνη.

Η νορ-επινεφρίνη μειώνει την καρδιακή παροχή και/ή την ηπατική ροή αίματος και επομένως μειώνει την κάθαρση της λιδοκαΐνης στο πλάσμα παρατείνοντας τον χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής της. Κατά συνέπεια, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα συσσώρευσης της λιδοκαΐνης.

Όταν η λιδοκαΐνη χορηγείται ως αντιαρρυθμικό φάρμακο, ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με επινεφρίνη ή νορεπινεφρίνη μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση των καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Ηρεμιστικά, υπνωτικά

Η λιδοκαΐνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ηρεμιστικά φάρμακα που επίσης επηρεάζουν τη λειτουργία του ΚΝΣ και ως εκ τούτου μπορεί να μεταβάλουν την τοξικότητα της λιδοκαΐνης. Μπορεί να υπάρχει αθροιστική επίδραση μεταξύ της τοπικής αναισθητικής επίδρασης και των ηρεμιστικών ή των υπνωτικών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση λιποσώματος επισκληρίδιας θειικής μορφίνης με επισκληρίδιο λιδοκαΐνη/επινεφρίνη έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες μέγιστες συγκεντρώσεις μορφίνης.

#### Μυοχαλαρωτικά

Η επίδραση των μυοχαλαρωτικών παρατείνεται από τη λιδοκαΐνη.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να μειώσουν το όριο των επιληπτικών κρίσεων

Καθώς η ίδια η λιδοκαΐνη μπορεί να μειώσει το όριο των επιληπτικών κρίσεων, η συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το όριο επιληπτικών κρίσεων (π.χ. τραμαδόλη ή βουπροπιόνη) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων.

#### Φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία που προκαλείται από την ακεταζολαμίδη, τα διουρητικά αγκύλης και τα θειαζίδια ανταγωνίζεται την επίδραση της λιδοκαΐνης.

#### Φάρμακα που μειώνουν την κάθαρση της λιδοκαΐνης

Φάρμακα, όπως η σιμετιδίνη, οι β-αναστολείς (π.χ. προπρανολόλη, μετοπρολόλη, ναδολόλη) και αγγειοσυσταλτικά όπως η νορ-επινεφρίνη, μειώνουν την καρδιακή παροχή και/ή την ηπατική ροή αίματος και επομένως μειώνουν την κάθαρση της λιδοκαΐνης στο πλάσμα παρατείνοντας τον χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής της. Κατά συνέπεια, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα συσσώρευσης της λιδοκαΐνης (αύξηση επιπέδων έως 20-30%).

Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει δυνητικά τοξικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν η λιδοκαΐνη χορηγείται σε επαναλαμβανόμενες υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να μην έχουν καμία κλινική σημασία κατά την βραχυχρόνια χορήγηση λιδοκαΐνης στις συνιστώμενες δόσεις.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν την ηπατική ροή αίματος, την καρδιακή παροχή ή την περιφερική κατανομή της λιδοκαΐνης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν την ηπατική ροή αίματος, την καρδιακή παροχή ή την περιφερική κατανομή της λιδοκαΐνης μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της λιδοκαΐνης στο πλάσμα.

#### Υποστρώματα, αναστολείς ή επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων CYP3A4 και CYP1A2

Καθώς η λιδοκαΐνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2 του κυτοχρώματος P450, συγχορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες που είναι υποστρώματα, αναστολείς ή επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων, του ισοενζύμου CYP3A4 και CYP1A2, μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της λιδοκαΐνης.

Αναστολείς του CYP3A4 και/ή CYP1A2: Ταυτόχρονη χορήγηση της λιδοκαΐνης με αναστολείς του CYP3A4 ή/και του CYP1A2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα. Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα λιδοκαΐνης στο πλάσμα με συγχορήγηση για παράδειγμα **ερυθρομυκίνης, φλουβοξαμίνης, αμιωδαρόνης, σιμετιδίνης, αναστολέων πρωτεάσης**. Επειδή η λιδοκαΐνη έχει στενό θεραπευτικό εύρος, οι δόσεις λιδοκαΐνης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστούν ανάλογα.

Επαγωγείς CYP3A4 και/ή CYP1A2: Φάρμακα που επάγουν το CYP3A4 και/ή το CYP1A2, π.χ. **βαρβιτουρικά (κυρίως φαινοβαρβιτάλη), καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή πριμιδόνη**, επιταχύνουν την πλασματική κάθαρση της λιδοκαΐνης και μειώνουν έτσι την αποτελεσματικότητά της λιδοκαΐνης.

Υποστρώματα του CYP3A4 ή/και του CYP1A2: Η συγχορήγηση με άλλα υποστρώματα του CYP3A4 και/ή του CYP1A2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα των φαρμάκων στο πλάσμα.

#### Οιστρογόνα, από του στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Η λιδοκαΐνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την Ι-οξυ-γλυκοπρωτεΐνη (I-acid glycoprotein, AAG). Οι συγκεντρώσεις AAG μπορεί να μειωθούν από τα οιστρογόνα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο ελεύθερο κλάσμα λιδοκαΐνης στις γυναίκες από ό, τι στους άνδρες και το ελεύθερο κλάσμα αυξάνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

## 4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Η λιδοκαΐνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την Ι-οξυ-γλυκοπρωτεΐνη (I-acid glycoprotein, AAG). Οι συγκεντρώσεις AAG μπορεί να μειωθούν από τα οιστρογόνα το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο ελεύθερο κλάσμα λιδοκαΐνης στις γυναίκες από ό, τι στους άνδρες και το ελεύθερο κλάσμα αυξάνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνιστάται προσοχή σε έγκυες γυναίκες, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της εγκυμοσύνης οπότε πραγματοποιείται η μέγιστη οργανογένεση.

Δεδομένα από περιορισμένο αριθμό κυήσεων δεν παρουσίασαν ενδείξεις γενετικών ανωμαλιών. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε πειραματόζωα δεν παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες επιδράσεις του φαρμάκου. Έχει παρατηρηθεί μόνο μείωση του βάρους του εμβρύου. Όταν χορηγήθηκαν σε έγκυους αρουραίους δόσεις σχεδόν τόσο υψηλές όσο οι θεραπευτικές μέγιστες δόσεις που εφαρμόστηκαν στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν νευρολογικές αποκλίσεις συμπεριφοράς στους απογόνους (βλ. παράγραφο 5.3).

Ωστόσο, η ασφαλής χρήση της λιδοκαΐνης δεν έχει τεκμηριωθεί όσον αφορά στις πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Η λιδοκαΐνη διαπερνά ταχέως τον πλακούντα και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Υψηλές συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα της μητέρας μπορεί να προκαλέσουν στο έμβρυο/νεογνό καταστολή του ΚΝΣ, αλλοίωση του περιφερειακού αγγειακού τόνου και της καρδιακής λειτουργίας και μειωμένη τιμή της κλίμακας Apgar. Η λιδοκαΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εάν υπάρχει επιτακτική ανάγκη και οι δόσεις πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερες.

#### *Τοπική και περιφερική αναισθησία*

Στη μαιευτική η λιδοκαΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συγκέντρωση >1%.

Η επισκληρίδιος αναισθησία αντενδείκνυται στη μαιευτική με επαπειλούμενη ή ενεργό αιμορραγία.

Η χρήση της λιδοκαΐνης για επισκληρίδιο, αιδοϊκό, ουραίο ή παρά του τραχήλου της μήτρας αποκλεισμό μπορεί να προκαλέσει ποικίλους βαθμούς εμβρυϊκής και νεογνικής τοξικότητας (π.χ. ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία στο 20-30% των ασθενών, υποτονία ή αναπνευστική καταστολή).

Κατά τη διάρκεια περινεϊκού ή παρά του τραχήλου της μήτρας νευρικού αποκλεισμού, η εκ λάθους υποδόρια ένεση λιδοκαΐνης στο έμβρυο μπορεί να προκαλέσει άπνοια, υπόταση και σπασμούς και μπορεί έτσι να θέσει τον νεογέννητο σε ζωτικό κίνδυνο.

Γενικά, θα πρέπει να προτιμάται η λιδοκαΐνη σε περιεκτικότητα 10 mg/ml κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Παρ' όλο που η λιδοκαΐνη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα, δεν είναι πιθανές επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη από θεραπευτικές δόσεις λιδοκαΐνης 2% w/v. Ωστόσο, η λιδοκαΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε θηλάζουσες γυναίκες.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της λιδοκαΐνης στη γονιμότητα.

### **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Γενικά η λιδοκαΐνη 2% w/v έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, εκτός από την άμεση αναισθητική επίδραση, τα τοπικά αναισθητικά ανάλογα με τη δόση μπορεί να έχουν πολύ μικρή επίδραση στη νοητική λειτουργία και μπορεί παροδικά να διαταράξουν την κίνηση και το συντονισμό των κινήσεων και να επηρεάσουν την εγρήγορση.

Όταν η αναισθησία σε εξωτερικούς ασθενείς επηρεάζει περιοχές του σώματος που εμπλέκονται στην οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αποφεύγουν αυτές τις δραστηριότητες έως ότου αποκατασταθεί πλήρως η φυσιολογική λειτουργία. Έτσι, όταν χρησιμοποιείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, ο γιατρός θα πρέπει να εκτιμήσει σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση εάν ένας ασθενής μπορεί να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της λιδοκαΐνης εξαρτώνται από τη δόση, τη μέθοδο χορήγησης και την ατομική ευαισθησία του ασθενούς.

### **Τοπική και περιφερική αναισθησία**

Όπως συμβαίνει και με άλλα τοπικά αναισθητικά, μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα τοπικής τοξικότητας μετά τη χορήγηση της λιδοκαΐνης, ενώ οι συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι σπάνιες και συνήθως είναι αποτέλεσμα είτε εξαιρετικά υψηλών συγκεντρώσεων της λιδοκαΐνης στο πλάσμα άνω των 5-10 mg/L λόγω ενδοαγγειακής ένεσης από λάθος, υπερβολικής δόσης, ταχείας απορρόφησης, είτε αποτέλεσμα της υπερευαισθησίας, της ιδιοσυγκρασίας ή της μειωμένης ανοχής του ασθενούς. Σε τέτοιες περιπτώσεις εμφανίζονται συστηματικές επιδράσεις που αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) ή/και το καρδιαγγειακό σύστημα (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση λιδοκαΐνης ως τοπικού αναισθητικού είναι σε μεγάλο βαθμό ίδιες με αυτές που παράγονται από άλλα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τις συχνότητές τους ως εξής:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $<1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)

<b>Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών</b>		
Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία, έμετος
Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $<1/10$ )	Αγγειακές διαταραχές	υπόταση, υπέρταση
	Διαταραχές του νευρικού συστήματος	παραισθησία, ζάλη, παροδικά νευρολογικά συμπτώματα ιδίως πόνος και/ή δυσαισθησία στους γλουτούς ή τα πόδια μετά από επισκληρίδιο και αναισθησία στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης (ενδονωτιαία/ενδοραχιαία) (έως 5 ημέρες)
Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ έως $<1/100$ )	Καρδιακές διαταραχές	βραδυκαρδία
	Διαταραχές του νευρικού συστήματος	σημεία και συμπτώματα τοξικότητας του Κ.Ν.Σ. (σπασμοί, περιστασιακή παραισθησία, αιμωδία της γλώσσας, υπερακουσία, διαταραχές όρασης, τρόμος, εμβοές, δυσαρθρία, κατάθλιψη).
Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$ )	Καρδιακές διαταραχές	καρδιακή ανακοπή, αρρυθμίες
	Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	αναφυλακτικές αντιδράσεις (όπως κνίδωση, οίδημα, βρογχόσπασμος, δύσπνοια, συμπτώματα του κυκλοφορικού συστήματος, αναφυλακτικό σοκ)
	Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του	καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας

	μεσοθωρακίου	
	Διαταραχές του νευρικού συστήματος	νευροπάθεια, τραυματισμός περιφερικών νεύρων, αραχνοειδίτιδα, νευρολογικές επιπλοκές μετά από αποκλεισμό κεντρικών νεύρων - κυρίως αναισθησία στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης (ενδονωτιαία/ενδοραχιαία) - όπως επίμονη αναισθησία, παραισθησία, πάρεση έως παραπληγία, σύνδρομο <i>Cauda equina</i> (δηλ. αμφίπλευρη αδυναμία στα πόδια μέχρι την παραπληγία, αναισθησία δίκην σέλας, κατακράτηση ούρων και ακράτεια κοπράνων), κεφαλαλγία που συνοδεύεται από εμβοή και φωτοφοβία. βλάβες των κρανιακών νεύρων, νευροαισθητική κώφωση (εάν χορηγείται σε περιοχές κεφαλής και αυχένα) σύνδρομο Horner, που σχετίζεται με επισκληρίδιο αναισθησία ή περιφερικές εφαρμογές στην περιοχή κεφαλής/αυχένα
	Οφθαλμικές διαταραχές	διπλωπία, θολή όραση, παροδική αμαύρωση
	Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Τραύμα, παροδικός ερεθισμός των ριζών νωτιαίων νεύρων λόγω αναισθησίας της σπονδυλικής στήλης, συμπίεση του νωτιαίου μυελού μετά από ανάπτυξη αιματώματος
	Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Τρέμουλο (μετά από επισκληρίδιο)

#### **Αντιαρρυθμική θεραπεία**

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση της λιδοκαΐνης ως αντιαρρυθμικό φάρμακο εμφανίζονται στο νευρικό σύστημα. Μπορεί να επηρεαστεί περαιτέρω η καρδιακή λειτουργία και η κυκλοφορία. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται σχετίζονται με την υψηλή ταχύτητα έγχυσης ή τον υψηλό ρυθμό έγχυσης.

<b>Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών</b>		
Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Ψυχιατρικές διαταραχές	δυσφορία
	Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία, έμετος, δυσφαγία
Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Ψυχιατρικές διαταραχές	σύγχυση, ανησυχία, ευερεθιστότητα, ευφορία, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη
	Διαταραχές του νευρικού συστήματος	υπνηλία, ζάλη, ίλιγγος, δυσρθρία, εμβοές, τρέμουλο, μυρμήγκιασμα, παραισθησία (δέρμα), θολή όραση
Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως	Καρδιακές διαταραχές	βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός έως καρδιακή ανακοπή

<1/1.000)	Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αναφυλακτικές αντιδράσεις (όπως κνίδωση, οίδημα, βρογχόσπασμος, δύσπνοια, συμπτώματα του κυκλοφορικού συστήματος, αναφυλακτικό σοκ)
	Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας ή ακόμα αναπνευστική ανακοπή
	Αγγειακές διαταραχές	υπόταση
	Διαταραχές του νευρικού συστήματος	μυϊκές συσπάσεις, έως γενικευμένους σπασμούς, μειωμένο επίπεδο συνείδησης έως κώμα
Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Καρδιακές διαταραχές	κοιλιακή ταχυκαρδία

Έχουν αναφερθεί επίσης με μη γνωστή συχνότητα: μεθαιμοσφαιριναιμία, ψύχωση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με αυτά των ενηλίκων.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί (βλ. Παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9. Υπερδοσολογία**

Οι τοξικές επιδράσεις της λιδοκαΐνης εξαρτώνται από το επίπεδο της συγκέντρωσης στο πλάσμα. Όσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση στο πλάσμα και όσο πιο γρήγορα αυξάνεται, τόσο πιο συχνές και σοβαρές είναι οι τοξικές αντιδράσεις.

Ανάλογα με την ατομική ευαισθησία, τοξικές αντιδράσεις εμφανίζονται από συγκέντρωση περίπου 5-9 mg/L και άνω στο φλεβικό αίμα. Η θανατηφόρος συγκέντρωση στο πλάσμα για τον άνθρωπο κυμαίνεται από 6-33 mg/L.

Εάν κατά λάθος γίνουν ενδοαγγειακές ενέσεις, η τοξική δράση θα γίνει αντιληπτή μέσα σε 1-3 λεπτά, ενώ στη περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να μην επιτευχθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα πριν από 20-30 λεπτά και αυτό σχετίζεται με τη θέση της ένεσης, με αποτέλεσμα τα συμπτώματα της τοξικότητας να καθυστερήσουν να γίνουν αντιληπτά.

Οι τοξικές αντιδράσεις προέρχονται κυρίως από το κεντρικό νευρικό και το καρδιαγγειακό σύστημα.

#### Συμπτώματα

##### ΚΝΣ

Η τοξικότητα από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι μια σταδιακή αντίδραση με συμπτώματα και σημεία κλιμακούμενης βαρύτητας.



Η χαμηλή τοξική υπερδοσολογία της λιδοκαΐνης οδηγεί σε διέγερση του ΚΝΣ. Η μεγάλη υπερδοσολογία, που παράγει υψηλές τοξικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, προκαλεί καταστολή των κεντρικών λειτουργιών. Μπορούν να διακριθούν δύο φάσεις τοξικότητας από λιδοκαΐνη: Διέγερση: Στην αρχή οι ασθενείς εμφανίζουν κυρίως συμπτώματα διέγερσης όπως αναταραχή, ίλιγγο, διαταραχές της ακοής και της όρασης, δυσάρεστες περιφερικές αισθήσεις, διέγερση, ψευδαίσθηση, ευφορία, παραισθησίες (π.χ. περιστοματική παραισθησία, αιμωδία της γλώσσας), αίσθημα κενού της κεφαλής, υπερακουσία και εμβοές ώτων, θολή όραση, ναυτία, έμετο, δυσαρθρία. Οι οπτικές διαταραχές, το τρέμουλο και οι συσπάσεις των μυών είναι σοβαρότερα συμπτώματα και προηγούνται της έναρξης των γενικευμένων σπασμών. Αυτά τα συμπτώματα δεν πρέπει να εκληφθούν λανθασμένα ως νευρωτική συμπεριφορά. Η απώλεια των αισθήσεων και οι σπασμοί επιληψίας grand mal μπορεί να ακολουθήσουν και να διαρκέσουν από λίγα δευτερόλεπτα έως αρκετά λεπτά. Τα επίπεδα σπασμού της λιδοκαΐνης στο πλάσμα συχνά οδηγούν επίσης σε υπνηλία και καταστολή. Ταχυκαρδία, υπέρταση και έξαψη μπορεί να συμβούν ως ένδειξη αρχικής διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Υποξία και υπερκαπνία παρουσιάζονται ταχύτατα μετά από τους σπασμούς, λόγω της αυξημένης μυϊκής δραστηριότητας, σε συνδυασμό με την παρέμβαση στη φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία.

Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί άπνοια.

Η οξέωση αυξάνει τις τοξικές δράσεις των τοπικών αναισθητικών.

Καταστολή: Κατά τη διάρκεια της προοδευτικής τοξικότητας του ΚΝΣ, αυξάνεται η βλάβη των λειτουργιών του εγκεφαλικού στελέχους με τη μορφή αναπνευστικής καταστολής και κόματος, ακόμη και μέχρι θανάτου.

Η αποκατάσταση των συμπτωμάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα επέρχεται μετά την επανακατανομή του φαρμάκου και το μεταβολισμό του στο ήπαρ. Η αποκατάσταση μπορεί να είναι ταχεία, εκτός εάν έχουν χορηγηθεί πολύ μεγάλες ποσότητες φαρμάκου.

#### Καρδιαγγειακό σύστημα

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό παρατηρούνται μόνο σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις. Ασαφείς παλμοί, ωχρότητα, σοβαρή υπόταση, βραδυκαρδία, αρρυθμία, καρδιαγγειακή καταπληξία (collapse), κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή μπορεί να είναι το αποτέλεσμα στις περιπτώσεις αυτές. Η ξαφνική υπόταση συχνά είναι το πρώτο σημάδι καρδιαγγειακής τοξικότητας της λιδοκαΐνης. Η υπόταση προκαλείται κυρίως από τη μείωση ή τον αποκλεισμό της αγωγιμότητας της καρδιακής ώθησης. Αυτές οι τοξικές επιδράσεις, ωστόσο, είναι λιγότερο σχετικές από αυτές στο ΚΝΣ.

Τα συμπτώματα τοξικότητας από το ΚΝΣ προηγούνται συνήθως των τοξικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα, εκτός εάν ο ασθενής είναι υπό γενική αναισθησία ή είναι υπό έντονη καταστολή με φάρμακα, όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή τα βαρβιτουρικά.

#### Αντιμετώπιση

Εάν εμφανιστούν συμπτώματα οξείας συστηματικής τοξικότητας από το ΚΝΣ ή το καρδιαγγειακό σύστημα θα πρέπει αμέσως να εφαρμοστεί η ακόλουθη επείγουσα θεραπεία:

- Άμεση διακοπή της χορήγησης της λιδοκαΐνης.
- Διασφάλιση της βατότητας των αεραγωγών
- Παροχή επιπλέον οξυγόνου. Εάν είναι απαραίτητο θα πρέπει να χορηγηθεί οξυγόνο και να αρχίσει τεχνητή αναπνοή (μάσκα και ασκός, ή διασωλήνωση της τραχείας). Η θεραπεία με οξυγόνο πρέπει να συνεχιστεί έως ότου όλες οι ζωτικές λειτουργίες επανέλθουν στο φυσιολογικό.
- Παρακολούθηση προσεκτική της αρτηριακής πίεσης, των καρδιακών παλμών και της διαστολής της κόρης των οφθαλμών
- Διατήρηση της κυκλοφορίας με επαρκή παροχή ενδοφλέβιου υγρού.
- Έναρξη άμεσης καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης, αν παρουσιαστεί καρδιακή ανακοπή.

Αυτά τα μέτρα ισχύουν επίσης σε περίπτωση τυχαίας ολικής αναισθησίας της σπονδυλικής στήλης, που εκδηλώνεται αρχικά ως αναταραχή, ψιθυριστή φωνή και υπνηλία. Αυτό μπορεί να προχωρήσει σε απώλεια συνείδησης και αναπνευστική καταστολή.

Επιπλέον θεραπευτικά μέτρα περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

Φάρμακο ειδικό κατά των σπασμών πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλεβίως (ενδοφλέβιες βενζοδιαζεπίνες ή βαρβιτουρικά εξαιρετικά βραχείας δράσης), ώστε να εξασφαλισθεί η αναπνοή και η οξυγόνωση εάν οι σπασμοί δεν σταματήσουν αυτόματα μέσα σε 15-20 sec. Χορήγηση Thiopentone sodium 1-3 mg/kg i.v. είναι η πρώτη επιλογή. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί diazepam 5-10 mg ενδοφλεβίως, αν και η δράση της είναι βραδύτερη. Εάν τίποτα από αυτά δεν είναι διαθέσιμο, μπορεί να χορηγηθεί ένα βαρβιτουρικό βραχείας δράσης, όπως pentobarbitone or quinalbarbitone.

Παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις μπορεί να επιδεινώσουν την αναπνοή και οξυγόνωση του ασθενούς. Σ' αυτή την περίπτωση η χορήγηση ενός μυοχαλαρωτικού (π.χ. succinylcholine 1 mg/kg bw, ή suxamethonium εάν ο ασθενής βρίσκεται υπό αναισθησία) μπορεί να διευκολύνει την αναπνοή και να ρυθμίσει την οξυγόνωση.

Διασωλήνωση της τραχείας πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε τέτοιες περιπτώσεις.

Εάν η καρδιαγγειακή καταστολή είναι εμφανής (υπόταση, βραδυκαρδία), πρέπει να αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια αγγειοσυσταλτικά και συγκεκριμένα πρέπει να χορηγηθεί ephedrine 5-10 mg ενδοφλεβίως και η χορήγηση να επαναληφθεί, εάν χρειάζεται, μετά από 2-3 λεπτά.

Αντενδείκνυται τα κεντρικώς δρώντα αναληπτικά.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

Η λιδοκαΐνη δεν μπορεί να αποβληθεί με αιμοκάθαρση.

Η άριστη οξυγόνωση και ο αερισμός, η υποστήριξη του κυκλοφορικού, καθώς και η αντιμετώπιση της οξέωσης είναι ζωτικής σημασίας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Τοπικά αναισθητικά, τύπου αμιδίου, κωδικός ATC: N01BB02

Αντιαρρυθμικά φάρμακα, τάξη Ib: κωδικός ATC: C01BB01

#### *Τοπική και περιφερική αναισθησία*

Η υδροχλωρική λιδοκαΐνη είναι τοπικό αναισθητικό τύπου αμιδίου. Έχει ταχεία έναρξη και μέτρια διάρκεια δράσης.

Η τοπική αναισθητική δράση της λιδοκαΐνης διαρκεί περίπου 30 λεπτά έως 3 ώρες ανάλογα με τον τύπο της αναισθησίας. Στην επισκληρίδια χορήγηση έχει διάρκεια δράσης 1,5-2 ώρες, και στον αποκλεισμό περιφερικών νεύρων μέχρι 5 ώρες. Όταν χρησιμοποιείται σε συγκεντρώσεις 1% είναι λιγότερο αποτελεσματική στις κινητικές νευρικές ίνες και η διάρκεια δράσης είναι βραχύτερη. Η διάρκεια εξαρτάται από τη συγκέντρωση της λιδοκαΐνης που χρησιμοποιείται, τη δόση που χορηγείται και το τύπο του αποκλεισμού. Τα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου πιστεύεται ότι δρουν στους διαύλους νατρίου της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων. Η λιδοκαΐνη μειώνει τη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών για κατιόντα, κυρίως για ιόντα νατρίου, κι επίσης σε υψηλότερες συγκεντρώσεις για ιόντα καλίου. Η λιδοκαΐνη, όπως και τα άλλα τοπικά αναισθητικά, προκαλεί αναστρέψιμο αποκλεισμό της μετάδοσης των ώσεων κατά μήκος των νευρικών ινών εμποδίζοντας την είσοδο των ιόντων νατρίου, τα οποία παράγουν το δυναμικό δράσης, μέσω της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων. Από το εσωτερικό του κυττάρου το μόριο λιδοκαΐνης εισέρχεται στο ανοιχτό κανάλι νατρίου και το μπλοκάρει με σύνδεση σε έναν ειδικό υποδοχέα. Ένα άμεσο αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης της λιδοκαΐνης στην κυτταρική μεμβράνη είναι πολύ λιγότερο σχετικό.

Επειδή η λιδοκαΐνη, πριν φτάσει στη θέση δράσης της, πρέπει να περάσει μέσα στο κύτταρο, η επίδρασή της εξαρτάται από το pKa και από το περιβαλλοντικό pH, δηλαδή από την αναλογία της ελεύθερης βάσης, που είναι το τμήμα που μεταναστεύει κυρίως μέσω των λιπόφιλων μεμβρανών των νευρικών ινών. Στον φλεγμονώδη ιστό το τοπικό αναισθητικό αποτέλεσμα μειώνεται λόγω του χαμηλότερου pH σε τέτοιες περιοχές.

Η λιδοκαΐνη επίσης έχει ανασταλτική δράση στην κυτταρική μεμβράνη των διεγερσιμων ιστών, π.χ. τις αισθητικές, κινητικές και αυτόνομες νευρικές ίνες του εγκεφάλου και το σύστημα αγωγιμότητας καρδιακής ώθησης του μυοκαρδίου.

Η λιδοκαΐνη αναστέλλει αναστρέψιμα την αγωγή σε ευαίσθητες νευρικές ίνες στην περιοχή εφαρμογής. Η σειρά της απώλειας της νευρικής λειτουργίας έχει ως εξής: πόνο, θερμοκρασία, αφή και πίεση.

Εάν έχουμε, σε μικρό χρονικό διάστημα πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία, θα εμφανισθούν συμπτώματα και σημεία τοξικότητας προερχόμενα από το κεντρικό νευρικό και το καρδιαγγειακό σύστημα (Βλ. "4.9. Υπερδοσολογία").

### ***Αντιαρρυθμική θεραπεία***

Η λιδοκαΐνη θεωρείται αντιαρρυθμικός παράγοντας τάξης Ib (σταθεροποιητής μεμβράνης).

Στις μεμβράνες των μυοκαρδιακών ινών, η λιδοκαΐνη αναστέλλει τη μεγάλη παροδική αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης για τους διαύλους νατρίου κατά τη διάρκεια της στατικής φάσης (plateau) του δυναμικού δράσης και αυξάνει την εκροή καλίου κατά την περίοδο επαναπόλωσης.

Στις ίνες του Purkinje, η διάρκεια των ενεργών δυναμικών και η αποτελεσματική ανθεκτική περίοδος μειώνονται, ενώ η αγωγιμότητα της ώθησης επιβραδύνεται.

Η αγωγιμότητα της ώθησης στον κόλπο και στις υπερκοιλιακές περιοχές παραμένουν ουσιαστικά ανεπηρέαστες.

Στο μυοκάρδιο αυξάνονται τα όρια διέγερσης και μαρμαρυγής.

Η λιδοκαΐνη καταστέλλει τους ετεροτοπικούς βηματοδότες και τα δυναμικά δράσης που προέρχονται από καθυστερημένα δυναμικά, καθώς και την ταχυαρρυθμία που προκαλείται από επαναλαμβανόμενες κοιλιακές αρρυθμίες (circus rhythm).

Οι διάυλοι νατρίου δεσμεύουν πιο έντονα τη λιδοκαΐνη όταν η μεμβράνη αποπολώνεται. Συνεπώς, η αντιαρρυθμική επίδραση της λιδοκαΐνης είναι ιδιαίτερα έντονη σε περιπτώσεις αυξημένης συχνότητας διέγερσης.

Η επίδραση της λιδοκαΐνης αυξάνεται εάν το δυναμικό ηρεμίας είναι λιγότερο αρνητικό, π.χ. σε υπερκαλιαιμία και/ή την ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Σε καταστάσεις υπερπόλωσης, π.χ. λόγω υποκαλιαιμίας, η επίδραση της λιδοκαΐνης μειώνεται.

Η λιδοκαΐνη έχει αποδειχθεί ότι εξαλείφει τις επαναλαμβανόμενες κοιλιακές αρρυθμίες στο τέλος της μυοκαρδιακής φάσης με περαιτέρω καταστολή και αποκλεισμό της αγωγιμότητας στη δίοδο επανεισόδου.

Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 1,5 και 5 mg/L. Πέρα από τα 5 mg/L, αναμένονται τοξικές επιδράσεις στο ΚΝΣ και στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Οι επιδράσεις της λιδοκαΐνης στη συστατικότητα του μυοκαρδίου, την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή παροχή και τον καρδιακό ρυθμό είναι πολύ μικρές.

Οι ασθενείς με εξασθενημένη λειτουργία του κόλπου, ωστόσο, μπορεί να ανταποκριθούν ιδιαίτερα στην κατασταλτική δράση της λιδοκαΐνης.

Στην περίοδο αμέσως μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ροή του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες μπορεί να αυξηθεί από τη λιδοκαΐνη.

### ***Άλλες φαρμακολογικές επιδράσεις***

Η λιδοκαΐνη εμφανίζει ασθενή παρασυμπαθολυτική δράση.

Η ενδοδερμικά χορηγούμενη λιδοκαΐνη δρα σε χαμηλές συγκεντρώσεις ως ήπιο αγγειοσυσταλτικό και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ως αγγειοδιασταλτικό.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της λιδοκαΐνης στα παιδιά είναι διαφορετικές από αυτές που έχουν διαπιστωθεί για τους ενήλικες.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση**

Ο ρυθμός απορρόφησης εξαρτάται από τη δόση, την οδό χορήγησης και την αγγείωση της περιοχής που γίνεται η ένεση. Ωστόσο, υπάρχει χαμηλή συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας του

τοπικού αναισθητικού που εγχέεται και των μέγιστων επιπέδων στο πλάσμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα είναι 100%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται εντός 30 λεπτών, η πλειονότητα των ασθενών φτάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις εντός 10-20 λεπτών.

Η απορρόφηση της λιδοκαΐνης στον υπαραχνοειδή χώρο με τη μορφή μονοφασικής καμπύλης έχει χρόνο ημίσειας ζωής 71 λεπτά.

Η λιδοκαΐνη απορροφάται πλήρως στον επισκληρίδιο χώρο ή με την μορφή διφασικής καμπύλης με χρόνους ημίσειας ζωής της τάξης των 9,3 λεπτών και 82 λεπτών αντίστοιχα. Η βραδεία απορρόφηση επιβραδύνει το ρυθμό απομάκρυνσης της λιδοκαΐνης, πράγμα που εξηγεί την βραδύτερη απομάκρυνση μετά από επισκληρίδια ένεση συγκριτικά με την ενδοφλέβια ένεση.

Μετά την **επισκληρίδια ένεση**, οι μετρούμενες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα δεν φαίνεται να είναι άμεσα ανάλογες με τη δόση που εφαρμόζεται. Η χορήγηση 400 mg είχε ως αποτέλεσμα τιμές  $C_{max}$  3-4 mg/L.

Μετά από **ενδοφλέβια χορήγηση**, η έναρξη της θεραπευτικής δράσης της λιδοκαΐνης είναι ταχεία. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1-2 λεπτών. Το αποτέλεσμα μιας εφάπαξ ταχείας ενδοφλέβιας (bolus) χορήγησης διαρκεί 10-20 λεπτά. Προκειμένου να διατηρηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα της λιδοκαΐνης, η χορήγηση της πρέπει να συνεχιστεί με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης.

Μετά από **συνεχή έγχυση** και όταν δεν δίνεται δόση εφόδου, δεν επιτεύχθηκαν σταθερά επίπεδα της συγκέντρωσης στο πλάσμα νωρίτερα από τις 5 ώρες (εύρος 5-10 ώρες) από την έναρξη της έγχυσης. Ωστόσο, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις είχαν ήδη επιτευχθεί μετά από 30-60 λεπτά.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη φαρμακοκινητική μετά από ενδοραχιαία χορήγηση.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, οι τιμές  $C_{max}$  έφτασαν τα 4,91 mg/L (κολπική ένεση) ή 1,95 mg/L (κοιλιακή ένεση), αντίστοιχα. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε 5 υγιείς εθελοντές, μετά από στοματο-παραρειακή αναισθησία με 36mg λιδοκαΐνης, χρησιμοποιώντας διάλυμα 2%, η τιμή  $C_{max}$  έφτασε τα 0,31 mg/L.

Μετά από ενδομυϊκή ένεση 400mg μονοϋδρικής υδρογλωρικής λιδοκαΐνης για μεσοπλευρικό αποκλεισμό, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) έχει προσδιοριστεί ότι είναι 6,48 mg/L που επιτυγχάνεται μετά από 5 - 15 λεπτά ( $t_{max}$ ).

### Κατανομή

Η λιδοκαΐνη ακολουθεί μια διφασική κινητική απομάκρυνσης. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η δραστική ουσία κατανέμεται γρήγορα πρώτα από την κεντρική κυκλοφορία του αίματος στους έντονα διαχεόμενους ιστούς και όργανα (φάση α-κατανομής). Αυτή η φάση ακολουθείται από ανακατανομή στους σκελετικούς μύες και στο λιπώδη ιστό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής κατά τη φάση α-κατανομής είναι περίπου 4-8 λεπτά. Η κατανομή σε περιφερικούς ιστούς προβλέπεται να πραγματοποιηθεί εντός 15 λεπτών.

Η λιδοκαΐνη έχει  $pK_a$  7,9, συντελεστή διαχωρισμού ελαίου/ύδατος 2,9 και είναι κατά 60-70% συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ενήλικες. Εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου και επιπλέον από τη συγκέντρωση της α-1-οξυ-γλυκοπρωτεΐνης (α-1-acid glycoprotein, AAG). Η AAG είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης στο πλάσμα που δεσμεύει ελεύθερη λιδοκαΐνη και μπορεί να αυξηθεί π.χ. μετά από τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή εγκαύματα ανάλογα με την παθοφυσιολογική κατάσταση του ασθενούς. Αντίθετα, έχει αποδειχθεί ότι οι συγκεντρώσεις AAG είναι χαμηλές σε νεογνά και ασθενείς που πάσχουν από ηπατική δυσλειτουργία οδηγώντας σε σημαντική μείωση της δέσμευσης της πρωτεΐνης της λιδοκαΐνης στο πλάσμα.

Ο όγκος κατανομής μπορεί να μεταβληθεί σε ασθενείς που πάσχουν από περαιτέρω ασθένειες, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια.

### Βιομετασχηματισμός

Η λιδοκαΐνη έχει ολική κάθαρση πλάσματος 0,95 L/min, όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (steady state) 91 L, χρόνο ημίσειας ζωής 1,6 ώρες και κατ' εκτίμηση πηλίκου ηπατικής κάθαρσης 0,65. Η κάθαρση της λιδοκαΐνης οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά σε ηπατικό μεταβολισμό και εξαρτάται τόσο από την αιμάτωση του ήπατος, όσο και από τη δραστηριότητα των μεταβολικών ενζύμων.

Εκτός από την κατανομή της λιδοκαΐνης σε άλλα διαμερίσματα (π.χ. εγκεφαλονωτιαίο υγρό), το φάρμακο μεταβολίζεται γρήγορα στο ήπαρ με μονο-οξυγονάσες κυρίως μέσω οξειδωτικής απαλκυλίωσης, υδροξυλίωσης στον αρωματικό δακτύλιο και υδρόλυσης του αμιδικού δεσμού. Τα υδροξυλιωμένα παράγωγα υφίστανται σύζευξη. Συνολικά, περίπου το 90% της λιδοκαΐνης μεταβολίζεται σε 4-hydroxy-2,6-xylidine και 4-hydroxy-2,6-xylidine-glucuronide και σε χαμηλότερο βαθμό στους δραστικούς μεταβολίτες monoethylglycinexylidide (MEGX) και glycine-xylidide (GX). Αποτελέσματα δοκιμών με μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος και ανασυνδυασμένες ανθρώπινες CYP ισομορφές κατέδειξαν ότι η N-deethylation της λιδοκαΐνης επάγεται κυρίως από τα ένζυμα CYP1A2 και CYP3A4, με σημαντικότερο από τα δύο το CYP3A4. Ο μεταβολίτης 2,6-xylidine μετατρέπεται από το CYP2A6 σε 4-hydroxy-2,6-xylidine, που είναι ο βασικός μεταβολίτης στα ούρα του ανθρώπου. Λιγότερο από το 10% της λιδοκαΐνης απεκκρίνεται αμετάβλητο.

Ο μεταβολίτης glycine-xylidide (GX) μπορεί να συσσωρευτεί κατά τη διάρκεια εγχύσεων μεγαλύτερης διάρκειας ή παρουσία σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής του σε σύγκριση με την ίδια τη λιδοκαΐνη. Σε περίπτωση ηπατικών παθήσεων, ο μεταβολικός ρυθμός μπορεί να μειωθεί στο 10-50% του φυσιολογικού.

Η ηπατική ροή αίματος φαίνεται να περιορίζει το ρυθμό του μεταβολισμού της λιδοκαΐνης. Κατά συνέπεια, το  $t_{1/2}$  στο πλάσμα της λιδοκαΐνης και των μεταβολιτών της μπορεί να παραταθεί και να αναμένονται σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική και τις απαιτήσεις δοσολογίας της λιδοκαΐνης σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική αιμάτωση, π.χ. μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, ηπατική νόσο ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

#### Αποβολή

Λιγότερο από το 10% της λιδοκαΐνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα και το υπόλοιπο ποσοστό με τη μορφή των μεταβολιτών. Ποσοστό μέχρι 70% απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή της 4-hydroxy-2,6-xylidine.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι 1,5-2 ώρες σε ενήλικες και περίπου 3 ώρες σε νεογνήματα. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής των δραστικών μεταβολιτών monoethyl-glycine-xylidide (MEGX) και glycine-xylidide (GX) είναι 2-6 ώρες και 10 ώρες, αντίστοιχα. Δεδομένου ότι το  $t_{1/2}$  τους στο πλάσμα είναι μεγαλύτερο από αυτό της λιδοκαΐνης, μπορεί να συμβεί συσσώρευση μεταβολιτών κατά τη διάρκεια παρατεταμένης έγχυσης, ιδιαίτερα του GX. Ο μεταβολίτης MEGX έχει παρόμοια δραστηριότητα σε σπασμούς με τη λιδοκαΐνη, ενώ ο μεταβολίτης GX δεν έχει δραστηριότητα σπασμών.

Επιπλέον, ο ρυθμός αποβολής εξαρτάται από το pH και μπορεί να αυξηθεί με όξυνση των ούρων. Η κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 0,95 ml/λεπτό.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετά την επισκληρίδιο αναισθησία της μητέρας, ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής στο νεογνήτο ήταν περίπου 3 ώρες. Μετά από διήθηση του περινέου και μετά από παρά του τραχήλου της μήτρας αποκλεισμό, βρισκόταν λιδοκαΐνη στα ούρα του νεογνήτου επί 48 ώρες μετά την αναισθησία.

Ο  $t_{1/2}$  στο πλάσμα αυξάνεται 2-3 φορές στα νεογνά, λόγω του βραδύτερου ρυθμού μεταβολισμού και μερικώς στο διευρυμένο όγκο κατανομής. Η απορρόφηση και η αποβολή μπορεί να είναι ταχύτερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες, αν και άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι διαφορές στη φαρμακοκινητική (μεταξύ παιδιών και ενηλίκων) μειώνονται διορθώνοντας τη δόση με βάση το σωματικό βάρος.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Επί **νεφρικής ανεπάρκειας**, ο χρόνος ημίσειας ζωής της λιδοκαΐνης στο πλάσμα φάνηκε να είναι αμετάβλητος εκτός από κάποια συσσώρευση GX κατά τη διάρκεια έγχυσης 12 ωρών και άνω. Αυτή η συσσώρευση φάνηκε να σχετίζεται με παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η κάθαρση της λιδοκαΐνης ήταν περίπου στο ήμισυ και ο χρόνος ημίσειας ζωής της λιδοκαΐνης ήταν περίπου διπλάσιος από ότι σε υγιείς ασθενείς.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο όγκος κατανομής μπορεί να φαίνεται να είναι παρατεταμένοι. αυξημένοι στους **ηλικιωμένους** λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής και/ή ηπατικής ροής αίματος.

#### Κύηση και γαλουχία

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης του φαρμάκου στα νεογνά (3,2 ώρες) είναι περίπου διπλάσιος από ό,τι στους ενήλικες, παρότι ο ρυθμός κάθαρσης είναι παρόμοιος (10,2 ml/min kg).

Η λιδοκαΐνη περνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και το φραγμό του πλακούντα με απλή διάχυση και φτάνει στο έμβρυο μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγηση, ενώ αποκαθίσταται ταχέως η ισορροπία των συγκεντρώσεων του ελεύθερου κλάσματος του φαρμάκου στις δύο κυκλοφορίες, της μητέρας και του εμβρύου. Μετά την επισκληρίδιο χορήγηση, ο λόγος της συγκέντρωσης στο πλάσμα του εμβρύου προς αυτή της μητέρας είναι 0,5-0,7. Μετά από δīθήση του περινέου και μετά από παρά του τραχήλου της μήτρας αποκλεισμό, έχουν παρατηρηθεί σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Το έμβρυο μπορεί να μεταβολίσει τη λιδοκαΐνη. Τα επίπεδα στο αίμα του εμβρύου είναι περίπου το 60% των συγκεντρώσεων στο μητρικό αίμα. Λόγω χαμηλότερης δέσμευσης με τις πρωτεΐνες πλάσματος στο εμβρυϊκό αίμα, η συγκέντρωση της φαρμακολογικά ενεργής ελεύθερης λιδοκαΐνης είναι 1,4 φορές η συγκέντρωση της μητέρας.

Η λιδοκαΐνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, αλλά σε μικρές ποσότητες, έτσι ώστε δεν θεωρούνται πιθανές οι επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη από θεραπευτικές δόσεις λιδοκαΐνης 2% w/v.

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Σε μελέτες που έγιναν σε ζώα, τα σημάδια και τα συμπτώματα της τοξικότητας παρατηρήθηκαν μετά από τη χορήγηση υψηλών δόσεων λιδοκαΐνης και ήταν το αποτέλεσμα επίδρασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο καρδιαγγειακό.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες επιδράσεις του φαρμάκου. Έχει παρατηρηθεί μόνο μείωση του βάρους του εμβρύου.

Όταν χορηγήθηκαν σε έγκυους αρουραίους δόσεις σχεδόν τόσο υψηλές όσο οι θεραπευτικές μέγιστες δόσεις που εφαρμόστηκαν στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν νευρολογικές αποκλίσεις συμπεριφοράς στους απογόνους.

#### Τοξικότητα εφάπαξ δόσης

Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες για την οξεία τοξικότητα της λιδοκαΐνης σε διάφορα είδη ζώων. Η τοξικότητα εκδηλώνεται με τη μορφή συμπτωμάτων του ΚΝΣ. Αυτά περιλάμβαναν επίσης σπασμούς με θανατηφόρο έκβαση. Στον άνθρωπο, οι τοξικές συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα που οδηγούν σε συμπτώματα του καρδιαγγειακού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος έχουν αναφερθεί ότι κυμαίνονται μεταξύ 5 - 10 mg/L.

#### Μεταλλαξιγόνο και ογκογονικό δυναμικό

Οι *in vitro* και *in vivo* δοκιμές δεν έδειξαν μεταλλαξιγόνο δράση της λιδοκαΐνης.

Οι δοκιμές γονοτοξικότητας με λιδοκαΐνη δεν έδειξαν στοιχεία μεταλλαξιγόνο δυναμικού. Ωστόσο, υπάρχουν ευρήματα ότι ένας μεταβολίτης της λιδοκαΐνης, η 2,6-xylidine, μπορεί να είναι μεταλλαξιγόνο σε ποντικούς και πιθανόν και στον άνθρωπο. Η μεταλλαξιγόνο δράση του μεταβολίτη 2,6-xylidine έχει αποδειχθεί σε *in vitro* μελέτες με εφαρμογή πολύ υψηλών, σχεδόν τοξικών δόσεων του μεταβολίτη.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης με έκθεση σε 2,6-ξυλιδίνη του πλακούντα αρουραίων και επακόλουθη θεραπεία με την ίδια ουσία για 2 χρόνια, παρουσιάστηκε ογκογονικό δυναμικό. Αυτό το εξαιρετικά ευαίσθητο τεστ έδειξε τη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων και κακοήθων όγκων στη ρινική κοιλότητα (*ethmoturbinalia*).

Η συνάφεια αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν μπορεί σίγουρα να αποκλειστεί εάν χορηγηθούν υψηλές δόσεις για μεγάλες περιόδους. Ωστόσο, επειδή η λιδοκαΐνη συνήθως δεν χρησιμοποιείται για μεγάλες περιόδους, δεν αναμένονται κίνδυνοι εάν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες που δίνονται.

Οι αξιολογήσεις κινδύνου, που υπολογίζουν συγκρίνοντας το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου από τη διαλείπουσα χρήση λιδοκαΐνης με την έκθεση σε προκλινικές μελέτες, υποδεικνύουν ένα ευρύ περιθώριο ασφαλείας για κλινική χρήση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Sodium Chloride  
Sodium Hydroxide (για ρύθμιση pH)  
Water for injections

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Η διαλυτότητα της λιδοκαΐνης είναι περιορισμένη σε pH >6,5. Η υδροχλωρική λιδοκαΐνη δεν είναι συμβατή με διαλύματα που περιέχουν όξινο ανθρακικό νάτριο, με ενέσιμα παρασκευάσματα αμφοτερικίνης Β, νατριούχου μεθοεξιτόνης, φαιντοϊνης και άλλα αλκαλικά διαλύματα, διότι μπορεί να σχηματιστεί ίζημα. Επομένως, το CONSOLID δεν πρέπει να αναμιγνύεται με τέτοια διαλύματα.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Το διάλυμα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά το άνοιγμα του περιέκτη. Οι περιέκτες εφόσον ανοιχτούν δεν πρέπει να αποθηκεύονται για μελλοντική χρήση (βλ. παράγραφο 6.4).

Μετά την αραίωση: Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραίωση.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να χρησιμοποιείται μόνο εάν το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο και αν ο περιέκτης και το πόμα του είναι άθικτα.

Το προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Το CONSOLID θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα. Οι περιέκτες εφόσον ανοιχτούν δεν πρέπει να αποθηκεύονται για μελλοντική χρήση (βλ. παράγραφο 6.4). Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν.

Μετά την αραίωση: Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραίωση.

#### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 3 ή 5 γυάλινες καραμελόχρωμες φύσιγγες των 5 ml συσκευασμένες σε θήκη από PVC και Aluminium foil και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε.

14<sup>ο</sup> χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512, 8072534

Fax: 210 8078907

E-mail: unipharma@uni-pharma.gr

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

91229/01.10.2021.

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15.10.2018.

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

01.10.2021.