

Lidocaine Accord

M R EF

Accord Healthcare AB

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml

(klar och färglös lösning, i stort sett fri från synliga partiklar)

Lokalanestetika av amidtyp

Aktiv substans:

Lidokain

ATC-kod:

N01BB02

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Lidocaine Accord injektionsvätska, lösning 10 mg/ml och 20 mg/ml

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-04-09.

Indikationer

Lidocaine Accord är indicerat för användning vid infiltrationsanestesi, intravenös regional anestesi, nervblockader och epiduralanestesi.

Lidocaine Accord 10 mg/ml är avsett för vuxna och barn över 1 år.

Lidocaine Accord 20 mg/ml är avsett för vuxna och ungdomar över 12 år.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot lokalanestetika av amidtyp, exempelvis prilokain, mepivakain och bupivakain eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Lidocaine Accord ska inte användas vid epiduralanestesi till patienter med uttalad hypotension eller vid kardiogen och hypovolemisk chock.

Dosering

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år

Lidocaine Accord ska endast användas av läkare med erfarenhet av regionalanestesi och återupplivning eller under dennes övervakning. Återupplivningsutrustning ska finnas tillgänglig vid administrering av lokalanestesi. Lägsta möjliga dos för adekvat anestesi ska ges.

Tabellen kan användas som en vägledning för vuxna med en kroppsvikt på cirka 70 kg. Dosen ska anpassas efter patientens ålder, vikt och allmäntillstånd.

Administreringsväg eller kirurgiskt ingrepp	Rekommenderade doser av lidokainhydroklorid		
	Koncentration (mg/ml)	Volym (ml)	Total dos (mg)
Infiltrationsanestesi:			
Små kirurgiska ingrepp	10 mg/ml	2-10 ml	20-100 mg
Stora kirurgiska ingrepp	10 mg/ml	10-20 ml	100-200 mg
	20 mg/ml	5-10 ml	100-200 mg
Intravenös regional anestesi:			
Arm	10 mg/ml	10-20 ml	100-200 mg
	20 mg/ml	5-10 ml	100-200 mg
Ben	10 mg/ml	20 ml	200 mg
	20 mg/ml	10 ml	200 mg
Nervblockader	10 mg/ml	2-20 ml	20-200 mg
	20 mg/ml	1-10 ml	20-200 mg
Epiduralanestesi:			
Lumbalanalgesi	10 mg/ml	25-40 ml	250-400 mg
	20 mg/ml	12,5-20 ml	250-400 mg
Thorakalanestesi	10 mg/ml	20-30 ml	200-300 mg
	20 mg/ml	10-15 ml	200-300 mg
Sakral kirurgisk analgesi	10 mg/ml	40 ml	400 mg
	20 mg/ml	20 ml	400 mg
Sakral obstetrisk analgesi	10 mg/ml	20-30 ml	200-300 mg
	20 mg/ml	10-15 ml	200-300 mg

Högsta rekommenderade engångsdos av lidokainhydroklorid ska inte överstiga 400 mg.

Pediatrisk population

Doserna reduceras till barn och patienter med nedsatt allmäntillstånd.

Vid behandling av barn under 4 år ska särskild försiktighet iakttas. Den mängd som ska injiceras beräknas enligt barnets ålder och vikt samt operationens omfattning. Anestesitekniken ska väljas med omsorg.

Smärtsamma anestesitekniker ska undvikas. Barnets reaktion under behandlingen ska följas noga.

Den genomsnittliga dosen är 20-30 mg lidokainhydroklorid per behandlingstillfälle.

Lidokainhydrokloriddosen (mg) till barn kan även beräknas på följande sätt: barnets vikt (kg) x 1,33.

Den högsta dosen ska inte överskrida motsvarande 5 mg lidokainhydroklorid per kg kroppsvikt.

Injektion med lidokain rekommenderas inte till nyfödda (se avsnitt Farmakokinetik). Optimal serumkoncentration av lidokain som krävs för att undvika toxicitet, såsom konvulsioner och hjärtarytmier, i denna åldersgrupp är inte känd.

Särskilda populationer

Dosen ska reduceras till patienter med nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion och till äldre personer, i proportion till ålder och fysiskt status (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

Administreringssättet för lidokain varierar efter typ av ingrepp (infiltrationsanestesi, intravenös regional anestesi, nervblockad eller epiduralanestesi).

Lidocaine Accord kan ges som intravenös, intramuskulär, subkutan eller epidural injektion.

Varningar och försiktighet

Regional- eller lokalanestetiska ingrepp, förutom de av mest trivial karaktär, ska alltid utföras i närhet till återupplivningsutrustning. Inför stora blockader bör en intravenös kanyl sättas innan det lokalanestetiska läkemedlet injiceras. Som alla lokalanestetiska medel kan lidokain orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter vid användning som leder till höga koncentrationer i blodet. Detta gäller speciellt efter omfattande intravaskulär administrering.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av följande patientkategorier:

- Äldre samt patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd
- Acidosis eller hypoxi hos patienten ökar risken för och allvarlighetsgraden av toxiska reaktioner i det centrala nervsystemet eller det kardiovaskulära systemet (se avsnitt Överdoserings).
- Patienter med AV-block II eller III, eftersom lokalanestetika kan försämra myokardiets överledningsförmåga
- Patienter med kronisk hjärtsvikt, bradykardi eller nedsatt andningsfunktion
- Patienter med svår leversjukdom eller nedsatt njurfunktion
- Patienter med epilepsi
- Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-övervakning bör övervägas, eftersom hjärteffekterna av lidokain och klass III-antiarytmika kan vara additiva (se avsnitt Interaktioner).

Efter start av marknadsföring har det förekommit rapporter om kondrolys hos patienter som fått postoperativ kontinuerlig intraartikulär infusion av lokalanestetika. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolys har involverat skulderleden. På grund av ett flertal bidragande faktorer och motsägelsefulla vetenskapliga data gällande verkningsmekanismen har orsakssambandet inte fastställts. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för lidokain.

Epiduralanestesi kan orsaka allvarliga biverkningar såsom kardiovaskulär depression, särskilt vid samtidig hypovolemi. Försiktighet ska därför iakttas hos patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion.

Oavsiktliga intravaskulära injektioner i huvud- och halsregionen kan orsaka cerebrala symtom redan vid låga doser.

Retrobulbära injektioner kan i sällsynta fall nå det kraniala subaraknoidalrummet och orsaka allvarliga/svåra reaktioner, t.ex. kardiovaskulär kollaps, apné, konvulsioner och tillfällig blindhet. Dessa komplikationer ska omedelbart identifieras och behandlas.

Retro- och peribulbära injektioner med lokalanestetika medför en viss risk för kvarstående okulär muskeldysfunktion. Huvudsakliga orsaker är trauma och/eller lokala toxiska effekter på muskler och/eller

nerv. Omfattningen av dessa vävnadsskador beror på traumats storlek, lokalanestetikans koncentration och hur länge vävnaden exponerats för lokalanestetika. Av denna anledning bör lägsta effektiva dos väljas. Vasokonstriktorer och andra tillsatser kan intensifiera vävnadsreaktionerna och bör endast användas om det är indicerat.

Effekten av lokalanestetika kan reduceras om injektionen ges i ett inflammerat eller infekterat område.

Intramuskulärt injicerat lidokain kan öka koncentrationen av kreatinfosfokinas, vilket kan störa diagnos av akut hjärtinfarkt.

Lidokain har visats vara porfyrogen hos djur och bör endast administreras till patienter med akut porfyri om mycket starka skäl föreligger. Noggrann försiktighet ska iakttas för alla patienter med porfyri.

Epiduralanestesi kan leda till hypotoni och bradykardi. Risken kan reduceras genom intravenös tillförsel av kristalloid eller kolloidal vätska. Blodtrycksfall ska behandlas omedelbart, t.ex. med efedrin 5–10 mg intravenöst, som upprepas vid behov.

Paracervikalblockad kan i vissa fall leda till bradykardi eller takykardi hos fostret. Fostrets hjärtfrekvens måste därför följas noggrant (se avsnitt Graviditet).

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller cirka 0,118 mmol natrium (om styrkan 10 mg/ml används) eller 0,082 mmol natrium (om styrkan 20 mg/ml används). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Interaktioner

Läkemedel som hämmar metabolismen av lidokain (t.ex. cimetidin eller betablockerare) kan orsaka potentiellt toxiska plasmakoncentrationer när lidokain ges upprepade gånger i höga doser över en lång tidsperiod. Sådana interaktioner är inte av klinisk relevans under korttidsbehandling med lidokain i rekommenderade doser.

Lidokain ska användas med försiktighet till patienter som får andra lokalanestetika eller antiarytmika klass IB, då de toxiska effekterna är additiva.

Specifika interaktionsstudier med lidokain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lidokain saknas.

Lidokain passerar placenta (se avsnitt Farmakokinetik). Det är rimligt att förmoda att lidokain har använts hos ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Det finns inga hållpunkter för att lidokain kan orsaka störningar i reproduktionsprocessen såsom ökad missbildningsfrekvens. Riskerna för människa är dock inte fullständigt utredda.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Vid tillfälligt bruk under graviditet och vid förlossning bör nyttan vägas mot riskerna. Paracervikalblockad eller pudendusblockad med lidokain ökar risken för reaktioner som bradykardi/takykardi hos fostret. Fostrets hjärtfrekvens måste därför följas noggrant (se även avsnitt Farmakokinetik).

Amning

Lidokain utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Påverkan på barnet är osannolik vid användning av rekommenderade doser. Amning kan därför fortsätta vid behandling med Lidocaine Accord.

Trafik

Beroende på dos och administreringssätt kan lidokain ha en övergående effekt på rörelseförmåga och koordination, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska uppmanas att undvika dessa aktiviteter tills biverkningen har försvunnit.

Biverkningar

Biverkningar som orsakas av själva läkemedlet kan vara svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. hypotoni, bradykardi), tillstånd direkt orsakade av nålsticket (t.ex. nervskada) eller indirekt orsakade av nålsticket (t.ex. epiduralabscess).

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	<i>Blodkärl</i>	Hypotoni
	<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Parestesi, yrsel
	<i>Hjärtat</i>	Bradykardi
	<i>Blodkärl</i>	Hypertoni
	<i>Magtarmkanalen</i>	Kräkningar
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, cirkumoral parestesi, domningskänsla i tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetandeförlust, tremor, sömnhighet, virrighet, tinnitus, dysartri)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	<i>Immunsystemet</i>	Allergiska reaktioner, anafylaktisk reaktion/chock
	<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Neuropati, perifera nervskador, araknoidit
	<i>Ögon</i>	Dubbelseende
	<i>Hjärtat</i>	Hjärtstillestånd, arrytmier
	<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Andningsdepression

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbara systemtoxiska reaktioner (inom sekunder till ett par minuter). Tecken på systemtoxicitet vid överdosering inträffar senare (15–60 minuter efter injektion) beroende på en långsammare ökning av koncentrationen av lokalanestetika i blodet.

Akut systemisk toxicitet

Systemiska tecken på toxicitet kan involvera både det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas primärt av höga koncentrationer i blodet av lokalanestetikan och kan uppstå på grund av (oavsiktlig) intravaskulär injektion, överdosering eller exceptionellt snabb absorption från områden med god perfusion (se avsnitt Varningar och försiktighet). Reaktioner i centrala nervsystemet är liknande för alla lokalanestetika av amidtyp, medan hjärtreaktioner är mer läkemedelsspecifika, i såväl kvantitativa som kvalitativa termer. I allmänhet föregås tecken på kardiovaskulär toxicitet av tecken på toxicitet i det centrala nervsystemet, såvida inte patienten är sövd eller kraftigt sederad med läkemedel såsom benzodiazepiner eller barbiturater.

Toxicitet i **centrala nervsystemet** utvecklas gradvis med ökande allvarlighetsgrad på symtom och tecken. Det första symtom som observeras är en känsla av domning runt munnen, domning av tungan, yrsel, hyperakusi och tinnitus samt synrubbingar. Dysartri, ryckningar eller skakningar är allvarligare och kan föregås av generaliserade konvulsioner. Dessa tecken ska inte betraktas som ett neurotiskt beteende. Medvetlöshet och generaliserade tonisk-kloniska krampor kan följa därefter och variera i varaktighet från några sekunder till minuter.

Hypoxi och hyperkapni utvecklas snabbt under krampanfallen till följd av ökad muskulär aktivitet och störning av andningen. Apné kan förekomma i allvarliga fall. Acidosis, hyperkalemi, hypokalemi, hypokalcemi och hypoxi ökar och intensifierar de toxiska effekterna av lokalanestetikan. Återhämtning sker efter omfördelning av lokalanestetikan från det centrala nervsystemet, följt av metabolism och utsöndring. Återhämtningen kan ske snabbt, om inte stora mängder har injicerats.

Kardiovaskulär toxicitet tyder på en mer allvarlig situation och föregås i allmänhet av tecken på toxicitet i centrala nervsystemet. Prodromala symtom från centrala nervsystemet kan vara frånvarande hos kraftigt sederade eller sövda patienter. Hypotoni, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan förekomma till följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika, men i sällsynta fall har hjärtstillestånd utan prodromala effekter på CNS inträffat.

Hos barn är de första signalerna på CNS-toxicitet svåra att identifiera om de inträffar under blockaden eller allmänanestesi.

Behandling av akut toxicitet:

I händelse av akut toxicitet ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas. Intravenös vätska ska ges för att förebygga hypoxi och acidosis som möjliggör systemisk toxicitet av lokalanestetika (LAST) och förvärrar utvecklingen mot kardiovaskulär kollaps och krampanfall.

Om krampanfall inträffar ska syresättningen upprätthållas och cirkulationen stöttas. Om det behövs bör ett läkemedel mot krampor administreras. Användning av intravenös lipidemulsion bör övervägas.

En öppen luftväg ska skapas och syrgas ges, samt vid behov kontrollerad ventilation. Vid cirkulationssvikt vätska i.v., dobutamin och, vid behov, noradrenalin, i svårare fall med ledning av hemodynamisk övervakning. Efedrin kan också ges.

Kramper kan kontrolleras genom intravenös administrering av diazepam eller tiopentalnatrium, beaktande att antikonvulsiva läkemedel även kan hämma ventilationen och cirkulationen.

Atropin kan ges vid bradykardi. I händelse av hjärtstillestånd ska gängse återupplivningsåtgärder inledas. För ett framgångsrikt utfall kan långvariga återupplivningsåtgärder krävas.

Patienter som har uttalade tecken på LAST bör övervakas i minst 12 timmar eftersom kardiovaskulär nedsättning kan bestå eller återkomma efter behandling.

Centralverkande analeptika är kontraindicerade.

Det finns inget specifikt motgift.

Dialys är av ringa värde vid behandling av akut överdosering med lidokain.

Farmakodynamik

Lidokain är ett lokalanestetikum av amidtyp med snabb verkan och genomsnittlig effektduration. Verkningsmekanismen baseras på hämmad transport av natriumjoner genom nervmembranet. Som en följd av detta minskar depolariseringshastigheten och excitationströskeln ökar, vilket leder till reversibel lokalbedövning.

Läkemedlet används som lokalanestesi genom nervblockad på olika ställen i kroppen och vid kontroll av rytmrubbningar. Det verkar genom att hämma den jontransport som krävs för initiering och överföring av impulser och stabiliserar därmed nervmembranet. Utöver att blockera överföring i axoner i det perifera nervsystemet har lidokain viktiga effekter på det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. Efter absorption kan lidokain leda till stimulering av CNS följt av dämpning, och i det kardiovaskulära systemet verkar det huvudsakligen på hjärtmuskeln, där det kan framkalla minskad elektrisk excitabilitet, överledningshastighet och kontraktionskraft. Det har snabbt insättande effekt (cirka en minut efter intravenös injektion och femton minuter efter intramuskulär injektion) och distribueras snabbt till omgivande vävnader. Effekten varar omkring tio till tjugo minuter efter intravenös injektion respektive omkring sextio till nittio minuter efter intramuskulär injektion.

Farmakokinetik

Absorptionshastigheten är beroende av dos, administreringsväg och genomblödningen vid injektionsstället. Interkostala blockader ger de högsta plasmakoncentrationerna (cirka 1,5 µg/ml per 100 mg som injiceras), medan subkutana injektioner i buken ger de lägsta plasmakoncentrationerna (cirka 0,5 µg/ml per 100 mg som injiceras). Distributionsvolymen vid steady state är 91 liter och plasmaproteinbindningen, som i huvudsak sker till alfa-1-syra-glykoprotein, är 65 %.

Absorptionen är total och bifasisk från det epidurala rummet med halveringstider på cirka 9,3 minuter respektive 82 minuter. Den långsamma absorptionen är den tidsbegränsande faktorn vid elimination av lidokain, vilket förklarar den långsammare eliminationen efter epidural injektion jämfört med intravenös injektion.

Lidokain elimineras främst genom metabolism, huvudsakligen genom dealkylering till monoetylglycinylidid (MEGX), som medieras både av CYP1A2 och CYP3A4. MEGX metaboliseras till 2,6-dimetylanilin och glycinylidid (GX). 2,6-dimetylanilin omvandlas vidare av CYP2A6 till 4-hydroxi-2,6-dimetylanilin som utgör huvudmetabolit i urin (80 %) och utsöndras som konjugat. MEGX har en konvulsiv aktivitet motsvarande den för lidokain medan GX saknar konvulsiv aktivitet. MEGX förefaller förekomma i liknande plasmakoncentrationer som modersubstansen. Eliminationshastigheten av lidokain och MEGX efter en intravenös bolusdos är ca 1,5–2 timmar respektive 2,5 timmar. På grund av den snabba levermetabolismen är kinetiken känslig för all leverpåverkan. Halveringstiden kan mer än fördubblas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt njurfunktion påverkar inte kinetiken men kan öka ackumuleringen av metaboliter.

Lidokain passerar placentan och koncentrationen obundet lidokain blir densamma hos mamman och fostret. Den totala plasmakoncentrationen blir dock lägre hos fostret som har en lägre proteinbindningsgrad.

Särskilda populationer

Farmakokinetiken för lidokain kan påverkas av tillstånd som påverkar leverfunktionen på grund av dess snabba metabolism. Halveringstiden kan öka med en faktor på 2 eller mer hos patienter med leverdysfunktion.

Nedsatt njurfunktion har ingen påverkan på farmakokinetiken för lidokain men kan leda till ackumulering av dess metaboliter.

Hos nyfödda är nivåerna av alfa-1-syra-glykoprotein låga och proteinbindningen kan vara minskad. Eftersom den fria fraktionen kan vara högre rekommenderas inte användning av lidokain till nyfödda.

Äldre

Eliminationshalveringstid och distributionsvolym kan vara förlängd respektive ökad hos äldre på grund av minskad hjärtminutvolym och/eller blodflöde i levern.

Prekliniska uppgifter

I djurstudier observerades toxicitet efter höga doser av lidokain i form av effekter på det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

I studier av reproduktionstoxicitet påvisades embryotoxiska eller fetotoxiska effekter av lidokain i doser på 25 mg/kg s.c. hos kanin. I doser lägre än modertoxisk dos hos råttor har lidokain ingen effekt på den postnatale utvecklingen av avkomman. Ingen nedsatt fertilitet hos råttor av han- och honkön efter administrering av lidokain observerades. Lidokain passerar placentabarriären genom enkel diffusion.

Lidokain visade ingen genotoxisk potential i genotoxicitetstester in vitro och in vivo. Lidokains metabolit 2,6-dimetylanilin visade dock tecken på genotoxisk aktivitet.

Cancerstudier har inte utförts med lidokain. 2,6-dimetylanilin har visats ha karcinogenicitetspotential i prekliniska toxikologiska studier där kronisk exponering utvärderades. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

10 mg/ml:

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 mg lidokainhydroklorid.

Varje 2 ml ampull med injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg lidokainhydroklorid.

Varje 5 ml ampull med injektionsvätska, lösning innehåller 50 mg lidokainhydroklorid.
Varje 10 ml ampull med injektionsvätska, lösning innehåller 100 mg lidokainhydroklorid.
Varje 20 ml injektionsflaska med injektionsvätska, lösning innehåller 200 mg lidokainhydroklorid.

20 mg/ml:

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg lidokainhydroklorid.
Varje 2 ml ampull med injektionsvätska, lösning innehåller 40 mg lidokainhydroklorid.
Varje 5 ml ampull med injektionsvätska, lösning innehåller 100 mg lidokainhydroklorid.
Varje 10 ml ampull med injektionsvätska, lösning innehåller 200 mg lidokainhydroklorid.
Varje 20 ml injektionsflaska med injektionsvätska, lösning innehåller 400 mg lidokainhydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

10 mg/ml: Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,118 mmol natrium.

20 mg/ml: Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,082 mmol natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för lidokain är framtagen av företaget Roche för Rocephalin® med lidokain

Miljörisk: Användning av lidokain har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Lidokain är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Lidokain har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

The assessment for Lidocaine is based on the following entries of sales data from sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021:

Substance	CAS no.	M	kg (2021)
Lidocaine	137-58-6	234.3408	1237.9284
Lidocaine hydrochloride (monohydrat)	6108-05-0	288.8165	863.4509
Lidocaine hydrochloride (water free)	73-78-9	270.8017	11.2757
Lidocaine (total)			1948.2753

Identification and characterisation

Chemical name: Lidocaine

CAS number: 137-58-6

Molecular weight: 234.3408 [1]

Remark: -

Brand name: Rocephalin® med lidokain [1]

Physico-chemical properties

Water solubility:

4000 mg/l as Lidocaine base [10]

680000 mg/l as Lidocaine hydrochloride monohydrate [10]

Dissociation constant, pKa:

8.05 (in 170 mM NaCl at 25 °C, with no added buffers) [9]

7.84 (25 °C) [10]

Melting point:

68-69 °C as Lidocaine base [10]

76-79 °C as Lidocaine hydrochloride monohydrate [10]

Vapour pressure: ND

Boiling point: ND

K_H : 8.77*E-09 atm*m3/mol QSAR

QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) = 1.37 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0.267 \mu\text{g/l}$$

Where:

A Sold quantity = 1948.2753 kg/y sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2020

R Removal rate = 0 % Default value [2]

P Population of Sweden = 10 000 000

V Volume of Wastewater = 200 l/day Default value [2]

D Factor for Dilution = 10 Default value [2]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Scenedesmus vacuolatus*): [4]

ErC50 24 h (growth rate) at pH 6.5 = 135 mg/l (no standard method)

ErC50 24 h (growth rate) at pH 7.5 = 161 mg/l (no standard method)

ErC50 24 h (growth rate) at pH 8.5 = 142 mg/l (no standard method)

ErC50 24 h (growth rate) at pH 9.0 = 128 mg/l (no standard method)

ErC50 24 h (growth rate) at pH 10.0 = 108 mg/l (no standard method)

(Algae were maintained as batch cultures in Talaquil medium at 25 °C under photosynthetically active radiation (PAR) of $170 \pm 20 \mu\text{Em}^{-2} \text{s}^{-1}$. The buffer constitution of the medium was increased to 20 mM to

reach pH-stability over the test period. The buffer constitution was varied with pH as follows: 20mM MES (2-(N morpholino)ethanesulfonic acid, CAS 4432-31-9) was used for pH 6.5, 20 mM MOPS (3-(Nmorpholino) propanesulfonic acid, CAS 1132-61-2) for pH 7.5, 20 mM HEPPS (4 (2-hydroxyethyl)-1-piperazinepropanesulfonic acid, CAS 16052-06-5) for pH 8.5, 20 mM CHES (2-(cyclohexylamino)ethanesulfonic acid, CAS 103-47-9) for pH 9.0, and 20 mM CAPS (3-(cyclohexylamino)-1-propanesulfonic acid, CAS 1135-40-6) for pH 10.0. Algae were grown in medium at the different pH values for at least 3 days before the experiment to allow for adaptation. The test was conducted using OD-readings for the determination of the growth rate μ during 24 h.) [4]

Water-flea (*Daphnia magna*): cited in: [5]
EC50 48 h (immobilization) = 112 mg/l (OECD 202)

Thamnocephalus platyurus (anostracan crustacean) [8]
LC50 24 h (mortality) = 81.7 mg/l (Thamnotoxkit microbiotest)

Zebra fish (*Danio rerio*): cited in: [5]
LC50 96 h (mortality) = 106 mg/l (OECD 203)

Zebra fish (*Danio rerio*) Embryo Test: [11]
LC50 24 h (mortality) = 23 mg/l (OECD 236, adapted)

Micro-organisms:
ND

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

PNEC ($\mu\text{g/l}$) = lowest LC50/1000, where 1000 is the assessment factor used. An LC50 of 23000 $\mu\text{g/l}$ in the Zebra fish (*Danio rerio*) Embryo Test has been used for this calculation.

$\text{PNEC} = 23000 / 1000 = 23 \mu\text{g/l}$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.267 $\mu\text{g/L}$

PNEC Predicted No Effect Concentration = 23 $\mu\text{g/L}$

Ratio PEC/PNEC = 0.012

PEC/PNEC = 0.267/23 = 0.012 for Lidocaine which justifies the phrase 'Use of Lidocaine has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability: ND

Inherent biodegradability: ND

Other degradation information: [6]

Degradation in surface water $t_{1/2} = 92$ d (laboratory, 23 °C, in the dark), $t_{1/2} = 110$ d (field, 2-28 °C, in the dark)

Abiotic Degradation

Photodegradation: $t_{1/2} = 0.4$ d (laboratory, light), $t_{1/2} = 1.3$ d (field, light) [6]

Hydrolysis: ND

Lidocaine is neither readily, nor inherently biodegradable. This justifies the phrase 'Lidocaine is potentially persistent.'

Bioaccumulation/Adsorption

$\log P_{OW}$ 1.66 QSAR [3]

$\log P_{OW}$ 2.44 method unknown, cited in: [3]

$\log D_{OW}$ 1.63 (pH 7.4, 25 °C) [9]

$\log D_{OW}$ 1.66 (phosphate buffer, pH 7.4, 25 °C) [10]

$K_{OC} \leq 420$ QSAR [3]

BCF <20 QSAR [3]

Lidocaine has low potential for bioaccumulation ($\log D_{OW} < 4$ at pH 7.4).

Excretion/metabolism

Lidocaine is metabolized chiefly by the liver. Its major degradative pathway is conversion to monoethylglycinexylidide by oxidative N-deethylation followed by hydrolysis to 2,6-xylidine. Further conversion of 2,6-xylidine to 4-hydroxy-2,6-xylidine appears to occur in man, since the latter compound excreted in urine over a 24-hour period has accounted for over 70% of an orally administered dose of lidocaine. No more than 10% of the dose is excreted as parent lidocaine. [7]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Lidocaine. <https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental-risk-assessment-downloads.htm>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2.
3. US Environmental Protection Agency, EPI (Estimation Programs Interface) Suite™ v4.11.
4. Neuwoehner J, Escher BI. 2011. The pH-dependent toxicity of basic pharmaceuticals in the green algae. *Aquatic Toxicology* 101:266-275.
5. Landesumweltamt Brandenburg (LUA). 2002. Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen, Band 39, Studien und Tagungsberichte (ISSN 0948-0838).
6. Rúa-Gómez PC, Püttmann W. 2013. Degradation of lidocaine, tramadol, venlafaxine and the metabolites O-desmethyltramadol and O-desmethylvenlafaxine in surface waters. *Chemosphere* 90:1952-1959.
7. Collinsworth KA, Kalman SM, Harrison DC. 1974. The clinical pharmacology of lidocaine as an antiarrhythmic drug. *Circulation*. 50(6):1217-30.
8. Nalecz-Jawecki G, Persoone G. 2006. Toxicity of selected pharmaceuticals to the anostracan crustacean *Thamnocephalus platyurus*: comparison of sublethal and lethal effect levels with the 1h Rapidtoxkit and the 24h Thamnotoxkit microbiotests. *Environ Sci Pollut Res Int*. 13(1):22-7.
9. Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. 1990. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg*. 71(2):158-70.
10. Gröningsson K, Lindgren J-E, Lundberg E, Sandberg R, Wahlén A. 1985. Lidocaine Base and Hydrochloride. *Analytical Profiles of Drug Substances*. 14:207-243.
11. Lomba L, Ribate MP, Zuriaga E, García CB, Giner B. 2019. Acute and subacute effects of drugs in embryos of *Danio rerio*. QSAR grouping and modelling. *Ecotoxicol Environ Saf*. 172:232-239.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Läkemedlet ska användas omedelbart efter första öppnandet.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Används enligt läkares anvisningar.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Endast för engångsbruk.

Om endast en del av en ampull eller injektionsflaska används ska överbliven lösning kasseras.

Injektionsvätskan, lösningen ska inte användas om den innehåller partiklar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning, i stort sett fri från synliga partiklar.

Lösningens pH är 4,0–5,5.

Lösningens osmolalitet är 270–320 mOsmol/kg H₂O.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml klar och färglös lösning, i stort sett fri från synliga partiklar

10 x 10 milliliter ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

20 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska, tandläkare

Injektionsvätska, lösning 20 mg/ml klar och färglös lösning, i stort sett fri från synliga partiklar

20 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*