

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xylocain ®Dental adrenalin
20 mg/ml + 12,5 mikrog/ml
Injeksjonsvæske, oppløsning i sylindretter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lidokainhydroklorid 20 mg/ml og adrenalin 12,5 mikrogram/ml (som bitartrat)

For hjelpestoffer se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning. Den inneholder natriummetabisulfitt som antioksydant. pH for oppløsningen er 3,3-5,0. Isoton. Inneholder ikke konserverings-middel og er kun beregnet til engangsbruk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infiltrasjonsanestesi. Nerveblokkade. Lokalanestesi innen odontologien (20 mg/ml + 12,5 µg/ml) ved operasjoner, kompliserte ekstraksjoner og peridontal kirurgi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Akutte toksiske reaksjoner bør hindres ved å unngå intravaskulær injeksjon. Forsiktig aspirasjon anbefales både før og under injisering. Ved administrasjon av større doser, f.eks. ved epidural blokkade, anbefales en testdose på 3-5 ml adrenalinholdig lidokain. Utsiktet intravaskulær injeksjon kan ytre seg ved en forbigående pulsøkning.

Hoveddosen bør injiseres langsomt, 100-200 mg/min eller i økende doser samtidig som man holder verbal kontakt med pasienten. Ved symptomer på toksisitet skal injeksjonen stanses umiddelbart.

Generelt sett krever en blokkade av alle nervefibrene i store nerver høyere konsentrasjoner av legemidlet. Lavere konsentrasjoner brukes i mindre nerver eller når det ønskes en mindre intensiv blokkade (f.eks. ved fødselsveer). Det anvendte legemiddelvolum vil påvirke anestesiens spredning.

Virkningstiden kan forlenges ved bruk av de adrenalinholdige oppløsningene i forhold til kun lidokain.

For lengre virkningstid injiseres lokalanestetikumet gjennom et inneliggende kateter. Denne metoden er vanlig ved epiduralanestesi og kan også brukes ved brakialplexusanestesi og interpleuralanalgesi.

Følgende tabell inneholder retningslinjer for dosering ved de mest vanlige teknikker hos voksne. Klinikerens erfaring og kjennskap til pasientens fysiske tilstand er viktige faktorer når dosen skal beregnes. Ved bruk av prolongert blokkade, f.eks. ved gjentatt dosering, må man ta hensyn til faren for toksisk plasmakonsentrasjon eller lokal nerveskade.

Dosering til **barn** bør beregnes på vektbasis opptil 7 mg/kg.

ANBEFALTE DOSERING AV LIDOKAIN

Dosene gitt i tabellen er de som antas å være nødvendige for å foreta en vellykket blokkering og bør ansees å være retningsgivende for bruk hos normale voksne personer. Generelt er dosene av lokalanestetika med adrenalin lik de rene lidokainoppløsningene. Vedrørende innsettende virkning og virkningstid, er det store variasjoner og det er umulig å være helt presis. For andre regionale anestesiteknikker, se standard oppslagsbøker.

≤ = opp til

Type blokade	Konsentrasjon Lidok. Adren. % mg/ml µg/ml lidok			Dose ml mg		Innsettende virkning (min)	Varighet (timer)	Indikasjon	Kommentarer
Lokal infiltrasjon	5 10	5 5	0,5 1,0	≤80 ≤40	≤400 ≤400	1-2 1-2	2-3 3-4	Kirurgiske inngrep - " -	
Interkostal (per nerve)	10	5	1,0	2-5	20-50	3-5	3-4	Kirurgiske inngrep	
Paracervikal (hver side)	10	5	1,0	10	100	3-5	2-2,5	Kirurgiske inngrep og dilatasjon av cervix. Obstetisk smertelindring	Se forsiktighets- regler
Pudendal (hver side)	10	5	1,0	10	100	5-10	2-3	Ved instrumentelt hjulpet fødsel (f.eks. tang o.l.)	
Intra- artikulær blokade	5 10	5 5	0,5 1,0	≤60 ≤40	≤300 ≤400	5-10 5-10	30-60 minutter etter utvaskning	Artroskopi og kirurgiske inngrep - " -	
Retrobulbær Peribulbær	10	5	1,0	10- 15	100- 150	3-5	2-4	Øyekirurgi	Se forsiktighets- regler

Brakial plexus Aksillær	10	5	1,0	40- 50	400- 500	15-30	3-4	Kirurgiske inngrep	
Supraklavikulær , interscalen og subklavikulær	10	5	1,0	30- 40	300- 400	15-30	3-4	-“-	
3 i 1 (Femoral, obturator og lateral kutan)	10	5	1,0	30- 40	300- 400	15-30	2-4	Kirurgiske inngrep	
Kaudal epidural	10	5	1,0	20- 30	200- 300	15-30	1-2	Kirurgiske inngrep og smertelindrin g	Dosen inkluderer testdose
Kaudal epidural (barn)	10	5	1,0	0,5 ml/k g	5 mg/k g	10-15	1,5-2	Kirurgiske inngrep	Vurder både alder og vekt ved beregning av dosen.

NB! Digital blokade og IV Regional (Biers blokade) er ikke anbefalt for de adrenalinholdige injeksjonsvæskene.

4.3 Kontraindikasjoner

Adrenalin anses kontraindisert ved tyreotoksikose og alvorlige hjertesykdommer, spesielt ved takykardi. Alvorlig sjokk, hjerteblokk eller lokal injeksjon i injeksjonsområdet (ved spiralepidural anestesi). Kjent overfølsomhet overfor lokalanestetika av amidtypen eller natriummetabisulfitt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bortsett fra ved de aller enkleste operasjonene skal all form for regional og lokal anestesi utføres i godt utstyrte lokaler med kvalifisert personale. Nødvendig utstyr og legemidler for overvåking og resuscitasjon skal være umiddelbart tilgjengelig. Ved større blokader bør det settes inn en i.v. kanyle før lokalanestetika injiseres. Klinikere bør ha tilstrekkelig og behørig opplæring i den aktuelle teknikken og bør kjenne til diagnose og behandling av bivirkninger, systemisk toksisitet eller andre komplikasjoner (se 4.9 Overdosering.)

Visse anestetiske prosedyrer kan være forbundet med alvorlige bivirkninger uavhengig av type anestetikum, f.eks.:

- Sentrale nerveblokader kan føre til kardiovaskulær depresjon, særlig ved hypovolemi. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av epiduralanestesi hos pasienter med kardiovaskulær dysfunksjon.
- I sjeldne tilfeller kan retrobulbært injisert væske trenge inn i subaraknoidalrommet og forårsake forbigående blindhet, kardiovaskulær kollaps, apné, kramper osv. Disse må diagnostiseres og behandles umiddelbart.

- Ved retro- og peribulbær injeksjon av lokalanestetika har man en liten risiko for vedvarende dysfunksjon av øyemuskelen. Dette skyldes hovedsaklig skade og/eller toksisk effekt på muskler og/eller nerver. Alvorlighetsgraden av slike vevsreaksjoner avhenger av graden av skade, konsentrasjonen av lokalanestetika og varigheten av vevspåvirkning. På grunn av dette, som ved bruk av alle lokalanestetika, bør man bruke laveste effektive konsentrasjon og dose. Vasokonstriktorer eller andre tilsetninger bør bare brukes når det er indisert, da disse kan forverre vevsreaksjonen.
- Injeksjoner i hode- og nakkeområdet kan utilsiktet trenge inn i en arterie og utløse cerebrale symptomer også ved lave doser. Symptomene ligner de som sees ved utilsiktet intravaskulær injeksjon av større doser i andre områder.

Pasienten bør gjøres oppmerksom på faren for utilsiktede skader i lepper, tunge, slimhinner i munnhule, eller myke gommer når disse områdene er bedøvet. Matinntak bør derfor utsettes til tilstanden i munnen er normal igjen.

For å redusere risikoen for farlige bivirkninger trenger enkelte pasienter spesiell behandling:

- Pasienter med delvis eller fullstendig hjerteblokk siden lokalanestetika kan hemme den myokardiale ledningsevnen.
- Pasienter med fremskreden leversykdom eller alvorlig nyredysfunksjon.
- Eldre pasienter og pasienter med dårlig allmenntilstand.
- Barn. Dosen reduseres.

NB. Regionalanestesi er ofte indisert hos disse pasientgruppene. I stedet for å utsette dem for generell anestesi bør en bestrebe seg på å optimalisere tilstanden før større blokader.

Epiduralanestesi kan føre til hypotensjon og bradykardi. Risikoen kan reduseres ved pre-load av sirkulasjonen ved hjelp av krystalloide eller kolloidale løsninger, eller ved injeksjon av en vasopressor som f.eks. efedrin 20-40 mg i.m. Hypotensjon bør behandles raskt med f.eks. efedrin 5-10 mg i.v., gjentatt etter behov.

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av lokalanestetika, spesielt adrenalinholdige oppløsninger, hos pasienter med alvorlig eller ubehandlet hypertensjon, fremskreden diabetes, alvorlig anemi eller sirkulatorisk svikt av enhver art og andre patologiske tilstander som kan forverres av adrenalin. Disse oppløsningene bør brukes med forsiktighet og i begrenset mengde i områder av kroppen som forsynes av endearterier, som fingre, tær, nese, ører eller penis, eller eventuelt har kompromittert blodtilførsel (se også 4.5 Interaksjoner.) Lokalanestetika bør unngås når det er infeksjon i det området man ønsker å injisere.

Preparatet inneholder natriummetabisulfitt som kan gi allergilignende reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, samt livstruende, eller mindre alvorlige astmatiske episoder hos visse mottagelige personer. Den totale prevalensen for sulfittsensitivitet i den generelle populasjonen er ukjent, og antagelig lav. Sulfittsensitivitet sees oftere hos astmatiske enn ikke-astmatiske personer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av lidokain hos pasienter som allerede får legemidler som er strukturelt beslektet med lokalanestetika, da de toksiske effektene er additive.

Generelt bør man unngå eller utvise forsiktighet ved bruk av adrenalinholdige oppløsninger hos pasienter som får trisykliske antidepressiva p.g.a. faren for alvorlig, forlenget hypertensjon. I tillegg

kan samtidig bruk av adrenalinholdige oppløsninger og legemidler av ergotamintypen forårsake alvorlig, vedvarende hypertensjon, og evt. cerebrovaskulære og kardiale tilfeller. Fenotiaziner og butyrofenoner kan redusere eller reversere pressoreffekten av adrenalin, noe som forårsaker hypotensiv respons og takykardi.

Ikke-karselektive betablokkere, som propanolol øker pressor-effekten av adrenalin, noe som kan lede til alvorlig hypertensjon og bradykardi.

Bruk av en vasokonstriktor, som adrenalin, samtidig med eller rett etter bruk av flyktige inhalasjonsanestetika (f.eks. Halotan) kan føre til alvorlige hjertearytmier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Lang klinisk erfaring indikerer ingen risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet. Adrenalin kan muligens senke blodtilstrømningen i livmoren.

Amming: Lidokain går i liten grad over i morsmelk. Det er ukjent hvor mye av adrenalin som går over i morsmelk. Det er lite sannsynlig at barn som ammes blir påvirket i terapeutiske doser.

Av og til kan paracervikal blokkade føre til føtal bradykardi/takykardi og fosterets puls må overvåkes nøye.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Avhengig av dose kan lokale anestetika ha en meget svak virkning på mental funksjon og midlertidig svekke bevegelses- og koordinasjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Skadelige reaksjoner av lokalanestetika er meget sjeldne såfremt det ikke forekommer overdosering eller utilsiktet intravaskulær injeksjon. En bør skille bivirkningene fra de fysiologiske effektene av selve nerveblokaden, som reduksjon i blodtrykk og bradykardi ved epidural anestesi. Lidokain kan ha en akutt toksisk effekt ved høye systemiske nivåer. Alvorlige bivirkninger kan tiltre ved overdosering og utilsiktede intravaskulære injeksjoner eller durapunksjon samt ved nedsatt toleranse. (se 4.9 Overdosering.)

Allergiske reaksjoner (i verste fall anafylaktisk sjokk) overfor lokalanestetika av amidtypen er sjeldne (<1/1000). Imidlertid kan et annet innholdsstoff i oppløsningen, natriummetabisulfitt føre til slike reaksjoner.

Nerveskade, nevropati, okklusjon av arteria spinalis anterior, araknoiditt osv. er blitt forbundet med regionalanestesi, uavhengig av hvilket lokalanestetikum som brukes.

Adrenalin kan gi takykardi, palpitasjoner, uro og angst (kan forveksles med systemiske reaksjoner på lidokain).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ved utilsiktede intravaskulære injeksjoner kan den toksiske effekten inntreffe innen 1-3 minutter, mens det ved overdosering kan, avhengig av injeksjonsstedet, ta inntil 20-30 minutter før høyeste plasmakonsentrasjon nås, slik at tegn på toksisitet inntreffer først senere. Toksiske reaksjoner har hovedsakelig sentralnervøs og kardiovaskulær opprinnelse.

CNS-toksisiteter en gradvis respons med symptomer og tegn av økende alvorlighetsgrad. De første symptomene er cirkumoral parestesi, nummenhet i tungen, ørhet, hyperakusis og tinnitus.

Synsforstyrrelse og muskeltremor er mer alvorlige og inntreffer før allmenne kramper. Disse tegnene må ikke forveksles med nevrotisk atferd. Påfølgende bevisstløshet og grand mal-kramper med varighet fra noen sekunder til flere minutter kan inntre. Som følge av økt muskelaktivitet forekommer hypoksi og hyperkarbi like etter krampene, samt også forstyrrelse av normalrespirasjon og at pasienten kan miste pusten. I alvorlige tilfeller kan det oppstå apné. Acidose øker den toksiske effekten etter lokalanestetika.

Tilstanden bedres ved omfordeling av lidokain bort fra sentralnervesystemet, samt ved metabolisme. Bedringen kan inntreffe raskt dersom det ikke er gitt store doser av legemidlet.

Kardiovaskulære effekter kan forekomme i alvorlige tilfeller og innebære hypotensjon, bradykardi, arytmier og kardiovaskulær kollaps ved høye systemiske konsentrasjoner.

Som regel viser pasienten tegn på CNS-toksisitet før det inntreffer kardiovaskulære virkninger, såfremt pasienten ikke er under full anestesi eller sterkt sedert med f.eks. benzodiazepiner eller barbiturater.

Behandling

Alvorlige komplikasjoner som *må behandles raskt*. Ved respirasjonssvikt: Oksygen og kunstig åndedrett, senking av hodeenden og plasmasubstitutt eller passende elektrolyttoppløsning i.v. Hjertemassasje gis umiddelbart ved mistenkt hjerrestans. Konvulsjoner behandles med oksygen, kunstig åndedrett samt små doser kortidsvirkende barbiturater eller suksametone intravenøst.

Overdosering av adrenalin kan føre til hypertensjon og forsterking av effektene omtalt i 4.8 Bivirkninger. Behandling: Glyseroltrinitrat sublingualt, alfareseptorblokkerende stoff intravenøst.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Lidokainhydroklorid (lidokain) er et lokalanestetikum av amidtypen.

ATC-kode: N01BB52.

Virkningsmekanisme: I likhet med andre lokalanestetika fører lidokain til reversibel blokkering i overføring av nerveimpulser ved å hindre at natriumioner passerer gjennom nervemembranen. Man tror at lokalanestetika av amidtypen virker i nervemembranens natriumkanaler.

Farmakodynamisk effekt: er hurtigvirkende og har en middels lang virkningstid. Virkningstiden avhenger av konsentrasjon, dosering og hvilke nerver som skal blokkeres. Oppløsningen på 2 % virker i 1,5-2 timer gitt epiduralt og inntil 5 timer ved perifer nerveblokade. Brukt i konsentrasjoner under 1% har Xylocain mindre virkning på de motoriske nervefibrene og kortere virkningstid.

Adrenalinholdige oppløsninger har lavere absorpsjonshastighet enn rene lidokainløsninger, dette gir redusert toksisitet og forlenget virkningstid.

Lokalanestetika kan også påvirke eksiterbare membraner i hjernen og myokard. Dersom store mengder av legemidlet raskt når systemisk sirkulasjon, vil det oppstå symptomer og tegn på toksisitet, hovedsakelig fra sentralnervesystemet og det kardiovaskulære system.

CNS-toksisitet (se 4.9 Overdosering) forekommer vanligvis før de kardiovaskulære virkningene inntreffer, siden CNS-toksisitet oppstår ved lavere plasmakonsentrasjoner. Blant de direkte virkningene av lokalanestetika på hjertet er langsom impulsledning, negativ inotrop effekt og til slutt hjertestans.

Indirekte kardiovaskulære virkninger (hypotensjon, bradykardi) kan oppstå etter epidural eller spinal administrasjon avhengig av omfanget av samtidig sympatisk blokade.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Lidokain har en pKa på 7,9, en fordelingskoeffisient olje/vann på 2,9, og er 65 % proteinbundet (hovedsakelig til surt alfa-1-glykoprotein) i plasma.

Absorpsjonshastigheten avhenger av dose, administrasjonsmetode og vaskulariteten på injeksjonsstedet. Interkostal blokade gir høyest plasmakonsentrasjon (ca. 1,5 µg/ml for hver 100 mg injisert), mens abdominal subkutan injeksjon gir lavest konsentrasjon (ca. 0,5 µg/ml pr. 100 mg injisert). Epidural og større nerveblokade gir plasmakonsentrasjoner som ligger mellom disse verdiene.

I adrenalinholdige oppløsninger er absorpsjonen betydelig lavere enn i rene lidokainoppløsninger, selv om dette også avhenger av injeksjonssted. I oppløsninger med adrenalin 5 µg/ml vil maksimal plasmakonsentrasjon reduseres med 50 % etter subkutan injeksjon, med 30 % etter epidural injeksjon og med 20 % etter interkostal blokade i forhold til rene lidokainoppløsninger.

Lidokain har fullstendig, bifasisk absorpsjon fra epiduralrommet med halveringstider på henholdsvis ca. 9,3 min. og 82 min. Langsom absorpsjon er den begrensende faktor for eliminasjonen av lidokain, noe som forklarer at eliminasjonshastigheten ved epidural injeksjon tilsynelatende er langsommere enn ved intravenøs injeksjon.

Lidokain har en total plasma-clearance på 0,95 l/min, et distribusjonsvolum ved "steady state" på 91 l, en halveringstid på 1,6 timer og beregnet ekstraksjonskvotient i leveren på 0,65. Lidokain-clearance

skyldes nesten utelukket levermetabolisme og avhenger både av hepatisk blodgjennomstrømning og aktiviteten av metaboliserende enzymer.

Halveringstiden hos nyfødte (3,2 timer) er ca. dobbelt så lang som hos voksne.

Mindre enn 10% av lidokain utskilles i uendret form. Mesteparten metaboliseres først til monoetylglisinylidid (MEGX) og deretter til glisinylidid (GX) og 2,6-xyloidin. Inntil 70% gjenfinnes i urinen som 4-hydroksey-2,6-xyloidin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter. Gentoksiske effekter er ikke observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid, natriummetabisulfitt, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Lidokains oppløselighet begrenses ved pH>6,5. Pga. av faren for utfelling må dette tas i betraktning når det tilsettes alkaliske oppløsninger, dvs. karbonater.

Ved bruk av adrenalinholdige oppløsninger kan blanding med alkaliske oppløsninger forårsake rask degradering av adrenalin.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevar ampullene i ytterkartongen for å beskytte mot lys..

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sylindretter av glass med gummipropper/selvaspirerende gummipropper og aluminiumstopper med gummi-membraner

Pakningsstørrelser:	100 stk. sylinderrampuller à 1,8 ml.
	100 stk. sylinderrampuller, selvaspirerende à 1,8 ml.
	50 stk. sylinderrampuller à 1,8 ml.
	50 stk. sylinderrampuller, selvaspirerende à 1,8 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler bør tas for å unngå langvarig kontakt mellom oppløsninger av lokalanestetika som inneholder adrenalin (lav pH) og metalloverflater (f.eks. nåler eller metalleder på sprøyter) fordi metallioner, særskilt kobberioner, kan forårsake alvorlig lokal irritasjon (oppsvulming, ødem) på injeksjonsstedet og akselerere nedbrytningen av adrenalin.

Desinfisering av gummi-membranene eller hele utsiden på sylindrettene gjøres ved å vaske med bomull fuktet med desinfeksjonsmiddel. Ikke dypp hele sylindretten i desinfeksjonsvæsken!

Xylocain®Dental adrenalin i sylindretter bør ikke autoklaveres.

Oppløsninger som ikke inneholder konserveringsmidler må brukes umiddelbart etter åpning av beholderen. Ubrukt oppløsning kastes.

Aspirasjon før injeksjon (helst ved bruk av et selvaspirerende system) anbefales da dette reduserer muligheten for intravaskulær injeksjon, og medvirker til at muligheten for bivirkninger og anestetiske uhell begrenses til et minimum.

For å unngå mekanisk nerveskade og påfølgende parestesi i forbindelse med dental nerveblokkering, bør en atraumatisk teknikk brukes. Sylindrett-system for dental bruk kan generere høyt trykk under injeksjonen. Intraneural injeksjon vil dermed kunne gi lokal skade på nervefibre. Hvis en utilsiktet traumatisk nerveskade er inntruffet, kan adrenalininnholdet i Xylocain®Dental adrenalin forverre den lokale neurotoksisiteten ved å dempe den intraneurale blodsirkulasjonen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

DENTSPLY DeTrey GmbH
De-Trey-Strasse 1
78467 Konstanz,
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2165

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

01.03.48/ 17.01.02

10. OPPDATERINGSDATO

08.02.2019