

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xylocaine 1% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie
Xylocaine 2% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xylocaine 1% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie bevat lidocaïnehydrochloride (= anhydrisch 10 mg/ml) en adrenalinebitartraat (= 5 microgram/ml adrenaline).

Xylocaine 2% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie bevat lidocaïnehydrochloride (= anhydrisch 20 mg/ml) en adrenalinebitartraat (= 5 microgram/ml adrenaline).

Hulpstoffen met bekend effect: natrium 2,36 mg/ml, natriummetabisulfit (E 223) 0,5 mg/ml en methylparahydroxybenzoesaat (E 218) 1 mg/ml. Dit middel bevat 49,6 mg natrium per injectieflacon van 20 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xylocaine 1% Adrenaline is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar voor regionale anesthesie.
Xylocaine 2% Adrenaline is geïndiceerd bij volwassenen voor regionale anesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De volgende tabel geeft een aanwijzing voor de dosering voor de courant gebruikte technieken bij de gemiddelde volwassene. De cijfers weerspiegelen de verwachte gemiddelde benodigde dosisspreiding. Standaard handboeken moeten geraadpleegd worden voor factoren in verband met specifieke bloktechnieken en voor individuele vereisten van de patiënt.

De ervaring van de clinicus en de kennis van de klinische toestand van de patiënt zijn belangrijke elementen voor het berekenen van de vereiste dosis. Het wordt aanbevolen de laagste dosis te gebruiken die nodig is om voldoende anesthesie te induceren. (zie rubriek 4.4). Het effect en de werkingsduur kunnen verschillen van persoon tot persoon.

De duur kan verlengd worden met oplossingen die adrenaline bevatten.

N.B. Er dient rekening te worden gehouden met het risico van systemische effecten van adrenaline bij gebruik van grote hoeveelheden van oplossingen die adrenaline bevatten.

Aanbevolen dosis:

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dosis mg	Begin min.	Duur uur	van	effect
CHIRURGISCHE ANESTHESIE							
Lumbale epidurale toediening ^{a)}	20*	15-25	300-500	15-20	2-3		
Thoracale epidurale toediening ^{a)}	20*	10-15	200-300	10-20	2-3		
Caudale epidurale blokkade ^{a)}	10 20*	20-30 15-25	200-300 300-500	15-30 15-30	1-2 2-3		
Intra-articulaire blokkade ^{b)}	10	≤ 40	≤ 400	5-10	30 tot 60 minuten na uitwassing		
Plaatselijke blokkade (bv. blokkade en infiltratie van kleine zenuwen)							
Infiltratie	10	≤ 40	≤ 400	1-2	3-4		
Intercostale blokkade (per zenuw) Niet meer dan 8 zenuwen tegelijk blokkeren	10	2-5	20-50	3-5	3-4		
Pudendus-blokkade	10	10	100	5-10	2-3		
Blokkade van grote zenuwen							
Paracervicale blokkade (beide kanten)	10	10	100	3-5	2-2,5		
Blokkade van plexus brachialis: Axillair	10	40-50	400-500	15-30	3-4		
Supraclaviculair, interscaleen en subclavisch perivascuair	10	30-40	300-400	15-30	3-4		
Blokkade van nervus sciaticus	20*	15-20	300-400	15-30	3-4		
3 in 1 (femoralis, obturatorius en lateralis cutaneus)	10	30-40	300-400	15-30	2-4		

a) Dosis inclusief testdosis

b) Er zijn post-marketingmeldingen van chondrolyse bij patiënten die een postoperatieve intra-articulaire continue infusie kregen met plaatselijke verdoving. Xylocaine is niet goedgekeurd voor deze indicatie (zie ook rubriek 4.4.)

≤ = tot

*Xylocaine 2% Adrenaline is alleen bij volwassenen geïndiceerd.

Xylocaine oplossing voor injectie bevat methylparahydroxybenzoaat (E 218) als bewaarmiddel, wat betekent dat deze in multidosis injectieflacons niet gebruikt mag worden voor anesthesie via intrathecale, intracisternale, of intra- of retrobulbaire toedieningsweg.

Doorgaans zijn voor anesthesie voor heelkunde (bijvoorbeeld epidurale toediening) hogere concentraties en doses vereist. Indien een minder diep blok vereist is, is gebruik van een lagere concentratie aangewezen. Het volume geneesmiddel zal een invloed hebben op de uitgebreidheid van de anesthesie.

Pediatrische patiënten tussen 1 en 12 jaar oud

De doses vermeld in de tabel moeten worden gezien als richtlijnen voor gebruik in pediatrie. Er zijn individuele verschillen. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke verlaging van de dosis noodzakelijk op basis van het ideale lichaamsgewicht. Standaardhandboeken moeten geraadpleegd worden voor factoren van invloed op specifieke blokkadetechnieken en vereisten voor afzonderlijke patiënten.

Aanbevolen dosis bij kinderen:

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosis mg/kg	Begin min.	Duur van het effect uur
Caudale epidurale blokkade	10	tot 0,7	tot 7	10-15	1,5-2

Rekening houden met zowel leeftijd als gewicht bij berekening van de dosis.

Xylocaine, oplossing voor injectie, bevat methylparahydroxybenzoeaat (E 218) als bewaarmiddel, d.w.z. dat deze in multidosis injectieflacons niet gebruikt mag worden voor anesthesie via intrathecale, intracisternale, of intra- of retrobulbaire toedieningsweg.

Wijze van toediening

Perineuraal en epiduraal gebruik.

Om intravasculaire injectie te voorkomen, moet herhaaldelijk geaspireerd worden vóór en tijdens toediening van de hoofddosis. Deze moet traag geïnjecteerd worden of in opklimmende doses aan een snelheid van 100-200 mg/min, terwijl de vitale functies van de patiënt van nabij opgevolgd worden en verbaal contact gehouden wordt. Wanneer een epidurale dosis moet worden geïnjecteerd, is een voorafgaande testdosis van 3-5 ml van een kortwerkend lokaal anestheticum met adrenaline aanbevolen. Een onopzettelijke intravasculaire injectie kan herkend worden door een tijdelijke versnelling van de hartfrequentie en een accidentele intrathecale injectie door tekenen van spinaal blok. In geval van toxische symptomen moet de injectie onmiddellijk gestopt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Lidocaïne is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gekende overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide-type.

Oplossingen met adrenaline zijn gecontra-indiceerd in geval van aritmie, ischemische cardiopathie, hypertensie, thyreotoxicose en ernstige diabetes, evenals bij patiënten die met monoamino-oxydase-inhibitoren en met tricyclische antidepressiva worden behandeld.

Gezien het gevaar voor necrose mogen oplossingen met adrenaline niet worden gebruikt voor organen met een terminale circulatie zoals de vingers, de tenen, de neus, de oren en de penis.

Lokale anesthetica zijn gecontra-indiceerd voor epidurale anesthesie bij patiënten met uitgesproken hypotensie zoals in geval van cardiogene shock en hypovolemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regionale anesthesieën moeten steeds uitgevoerd worden in een degelijk uitgeruste ruimte en met bekwaam personeel: de nodige uitrusting en medicatie voor controle van de patiënt en noodreanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn. Bij het aanleggen van uitgebreide zenuwbloks of bij gebruik van hoge doses moet een intraveneuze canule worden aangebracht vóór het lokale anestheticum wordt geïnjecteerd.

Clinici moeten een voldoende en passende opleiding hebben gekregen in de procedure die moet worden uitgevoerd. Ze dienen op de hoogte te zijn van de diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit of andere complicaties die zich bij het gebruik van lokale anesthetica kunnen voordoen (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Bij uitgeputte of acuut zieke patiënten, patiënten met sepsis, ernstige leveraandoeningen of hartfalen alsook bij kinderen ouder dan 12 jaar die minder dan 25 kg wegen moeten de doses aangepast worden aan hun gewicht en fysiologische toestand.

Hoewel de lokale anesthesie meestal de optimale anesthesietechniek is, zouden sommige patiënten van dichtbij gevolgd moeten worden om het risico op ernstige bijwerkingen te beperken:

- bejaarde patiënten en patiënten met een slechte algemene toestand;
- patiënten met een partieel of totaal AV-blok, want lokale anesthesie kan een vertragend effect op de geleiding hebben;
- patiënten met een gevorderde leveraandoening of een ernstige nierdisfunctie;
- patiënten met epilepsie;

- patiënten die behandeld worden met anti-aritmica van klasse III (bijvoorbeeld amiodarone) moeten onder toezicht en ecg-monitoring geplaatst worden, aangezien de effecten ter hoogte van het hart elkaar kunnen versterken (zie rubriek 4.5);
- patiënten met acute porfyrie. Xylocaine, oplossing voor injectie is potentieel porfyrinogeen en mag enkel voorgeschreven worden aan patiënten met acute porfyrie op sterke of dringende indicaties. Geschikte voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden bij alle porfyrische patiënten.

NB: Bij dit type patiënten is een regionale anesthesie vaak aanbevolen. In plaats van ze aan een algemene anesthesie te onderwerpen, is het beter eerst hun algemene toestand trachten te verbeteren alvorens belangrijke bloks toe te passen.

Bij sommige lokaal anesthesische technieken zijn – onafhankelijk van het gebruikte anestheticum – ernstige bijwerkingen beschreven, bijvoorbeeld:

- Bij een centrale blokkade, vooral bij hypovolemische patiënten, dient rekening gehouden te worden met het optreden van een cardiovasculaire depressie. Daarom moet epidurale anesthesie voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met cardiovasculaire insufficiëntie.
- Bij retrobulbaire injecties kan het in zeer uitzonderlijke gevallen gebeuren dat het lokaal anestheticum naar de subarachnoïdale ruimte lekt en een tijdelijke blindheid, een cardiovasculaire collaps, apnoe, convulsies... veroorzaakt.
- Retro- en peribulbaire injecties van lokale anesthetica houden een licht risico in op een persisterende disfunctie van de oogspier, die toe te schrijven is aan een traumatisme en/of aan lokale toxische effecten op de spieren en/of de zenuwen. De ernst van dergelijke reacties hangt af van de intensiteit van het trauma, de concentratie van het anestheticum en de blootstellingsduur van het weefsel aan het anestheticum. Daarom zal men, zoals bij alle lokale anesthetica, de laagst mogelijke concentratie en de laagst mogelijke dosis gebruiken die nog doeltreffend zijn. De aanwezigheid van vasoconstrictoren kan de weefselreacties verergeren en zij zullen dan ook enkel gebruikt worden wanneer dit formeel geïndiceerd is.
- Injecties ter hoogte van het hoofd en de hals kunnen accidenteel in een ader gebeuren en zo cerebrale symptomen veroorzaken, zelfs bij lage doses.
- Een paracervicaal blok kan soms foetale bradycardie of tachycardie veroorzaken. Het hartritme van de foetus moet dus nauwkeurig gecontroleerd worden.
- Er waren postmarketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die postoperatief intra-articulair continue infusie van lokale anesthetica kregen. De meeste meldingen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Omdat er meerdere bijdragende factoren zijn en omwille van tegenstrijdigheden in de wetenschappelijke literatuur over het werkingsmechanisme, werd een oorzakelijk verband niet aangetoond. Intra-articulair continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor Xylocaine.

Een epidurale anesthesie kan tot hypotensie en bradycardie leiden. Dit risico kan beperkt worden door bijvoorbeeld een vasopressor te injecteren. De hypotensie kan snel behandeld worden met intraveneuze toediening van een sympathomimeticum, welke zo nodig kan herhaald worden.

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van adrenaline-oplossingen bij patiënten met een ernstige of niet behandelde hypertensie, in geval van thyreotoxose, ischemische hartaandoeningen, hartblok, cerebrovasculaire insufficiëntie, gevorderde diabetes en iedere andere pathologie die door adrenaline kan verergerd worden. Deze oplossingen moeten met voorzichtigheid gebruikt worden en in beperkte hoeveelheden voor lichaamsdelen met een terminale circulatie, extremiteiten en weinig doorbloede lichaamsdelen (zie ook rubriek 4.5).

Er zijn gevallen van QTc-verlenging en torsade de pointes gemeld na toediening van epinefrine bij patiënten met congenitaal lang-QT-intervalsyndroom of catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie.

Het gebruik van lokale anesthetica moet vermeden worden indien de te verdoven plaats geïnfecteerd is.

Dit middel bevat natriummetabisulfiet (E 223). Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Dit middel bevat methylparahydroxybenzoeaat (E 218) als bewaarmiddel. Kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen ademhalingsproblemen (bronchospasme). Hierdoor mag deze

in multidosis injectieflacons niet gebruikt worden voor anesthesie bij intrathecaal, intracisternaal, of intra- of retrobulbair gebruik.

Dit middel bevat 49,6 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, overeenkomend met 2,48% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-aritmica:

- Lidocaïne dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten behandeld met geneesmiddelen waarvan de structuur verwant is aan die van de lokale anesthetica van het amide-type – zoals bijvoorbeeld tocaïne en mexiletine – aangezien de toxische effecten cumulatief zijn.
- Specifieke interactiestudies met lidocaïne en anti-aritmica van klasse III (bijvoorbeeld amiodarone) werden niet uitgevoerd, maar het wordt aangeraden om voorzichtig te zijn bij deze combinatie (zie ook rubriek 4.4).

Bèta-blokkers of cimetidine:

- Geneesmiddelen die de klaring van lidocaïne verminderen (bijvoorbeeld cimetidine of bètablokkers) kunnen mogelijk toxische plasmaconcentraties teweegbrengen bij herhaalde hoge doses lidocaïne gedurende lange periodes. Dusdanige interacties zijn van geen klinisch belang tijdens een behandeling met lidocaïne op korte termijn aan de aanbevolen doses.
- Niet-cardioselectieve bèta-blokkers zoals propranolol verhogen het effect van adrenaline op de bloeddruk en kunnen leiden tot een ernstige hypertensie en bradycardie.

Digitalispreparaten: gevaar voor bradycardie en stoornissen van de atrioventriculaire geleiding.

Tricyclische antidepressiva vertonen een interactie met adrenaline (gevaar voor potentialisatie van de cardiovasculaire effecten).

Het gelijktijdige gebruik van Xylocaine Adrenaline-oplossingen en oxytocische geneesmiddelen van het ergot-type kan een ernstige en persisterende hypertensie veroorzaken en eventueel ook cerebrovasculaire en cardiovasculaire accidenten. Fenothiazines en butyrofenones kunnen het effect van adrenaline op de bloeddruk verminderen of omkeren en zo een toename van de hypotensieve respons en een tachycardie veroorzaken.

Ernstige cardiovasculaire problemen kunnen zich voordoen als preparaten met een vasoconstrictor, zoals adrenaline, tijdens of na de toediening van een inhalatieanesthesie met producten als chloroform, halothaan, cyclopropan of trichloorethyleen worden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Men heeft Xylocaine Adrenaline ingespoten bij een groot aantal zwangere vrouwen of vrouwen op vruchtbare leeftijd: er werd geen enkele specifieke voortplantingsstoornis gerapporteerd, geen enkele toename van het voorkomen van misvormingen.

De toevoeging van adrenaline kan de bloeddorstrooming ter hoogte van de baarmoeder verminderen en de contractiliteit doen dalen, vooral bij accidentele injectie in de bloedvaten van de moeder.

De effecten van lokale anesthetica op de foetus (bradycardie) lijken uitgebreider te zijn in geval van paracervicaal blok. Dergelijke effecten zijn te wijten aan het feit dat de foetus door hoge concentraties anesthetica wordt bereikt.

Borstvoeding

Lidocaïne wordt via de moedermelk doorgegeven. Men weet niet of adrenaline via de moedermelk doorgegeven wordt. Het is weinig waarschijnlijk dat Xylocaine Adrenaline de zuigeling kan beïnvloeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lokale anesthetica kunnen de mentale functies licht beïnvloeden en de beweging en coördinatie tijdelijk wijzigen. Deze effecten hangen af van de dosis.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

De aard van de bijwerkingen van Xylocaine Adrenaline is vergelijkbaar met die van de bijwerkingen die zijn vastgesteld met andere anesthetica van het amide-type.

De bijwerkingen van het anestheticum mogen niet verward worden met de fysiologische effecten van het zenuwblok zelf (bijvoorbeeld: afname van bloeddruk, bradycardie) of met voorvallen die rechtstreeks (bijvoorbeeld zenuwtrauma) of onrechtstreeks (bijvoorbeeld epiduraal abces) door de naaldpunctie worden veroorzaakt.

Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, hypertensie.	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, braken.	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie, duizeligheid. Tekenen en symptomen van toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (convulsies, periorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, visusstoornissen, tremor, tinnitus, dysartrie, onderdrukking van het centraal zenuwstelsel). Neuropathie, perifere zenuwbeschadiging, Arachnoïditis.	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Hartaandoeningen	Bradycardie. Hartstilstand, hartaritmieën.	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties, anafylactische Shock.	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Respiratoire depressie.	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Oogaandoeningen	Diplopie	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Koude rillingen, onvrijwillige spiercontracties (gezicht en distale delen van de ledematen).	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

4.8.1 Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties hebben vooral betrekking op het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem. Dergelijke reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum. Die kunnen voorkomen ten gevolge van een (onopzettelijke) intravasculaire injectie, overdosis of uitzonderlijk snelle absorptie uit sterk doorbloede zones (zie rubriek 4.9). CZS-reacties zijn vergelijkbaar voor alle lokale anesthetica van het amide-type, terwijl cardiovasculaire reacties meer afhankelijk zijn van het geneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief.

Toxische cardiovasculaire effecten worden meestal voorafgegaan door tekenen van toxiciteit op het centraal zenuwstelsel, tenzij de patiënt een algemeen anestheticum toegediend kreeg of zwaar verdoofd werd door geneesmiddelen zoals benzodiazepines of barbituraten.

Toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel

De toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel is dikwijls een stapsgewijze respons gekenmerkt door symptomen en tekenen van toenemende ernst. De eerste symptomen zijn de volgende: duizeligheid, peri-orale paresthesie, ongevoeligheid van de tong, tinnitus, hyperacusis en visuele stoornissen. Dysartrie, spiertrekkingen of bevingen zijn ernstiger en kunnen het optreden van veralgemeende convulsies voorafgaan.

Deze symptomen mogen niet verward worden met een neurotisch gedrag. Bewusteloosheid en convulsies van het type grand-mal kunnen hierna optreden en enkele seconden tot enkele minuten duren. Hypoxie en hypercapnie kunnen snel optreden na de convulsies wegens de toegenomen spieractiviteit gepaard gaand met interferentie met de normale ademhaling en een mogelijk verlies van de luchtwegen. In ernstige gevallen kan

apnoe optreden. Acidosis, hyperkaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie vergroten en breiden de toxische effecten van de lokale anesthetica uit.

Herstel treedt op na herverdeling van de lokale anesthetica vanuit het centraal zenuwstelsel, van het metabolisme en de excretie. Herstel kan snel optreden, tenzij hoge doses van het geneesmiddel werden geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit

Cardiovasculaire toxiciteit kan waargenomen worden in ernstige gevallen en wordt meestal voorafgegaan door tekenen van toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel. Bij patiënten die zwaar gesedeerd worden of die een algemeen anestheticum toegediend krijgen, kunnen prodromale symptomen ter hoogte van het CZS afwezig zijn. Bij hoge systemische concentraties van lokale anesthetica kunnen hypotensie, bradycardie, aritmie en zelfs hartstilstand optreden, maar in zeldzame gevallen kwam een hartstilstand voor zonder prodromale effecten ter hoogte van het CZS.

Bij kinderen kunnen vroege tekenen van lokale anesthesische toxiciteit gemaskeerd worden aangezien de blokkade tijdens algehele anesthesie wordt gegeven.

4.8.2 Behandeling van de acute toxiciteit

De injectie van het lokaal anestheticum moet onmiddellijk worden stopgezet wanneer tekenen optreden van acute systemische toxiciteit. Toxiciteitsymptomen ter hoogte van het CZS (convulsies, depressie van het CZS) moeten onmiddellijk behandeld worden met passende ondersteuning van de luchtwegen en toediening van anti-epilepticum.

In geval van circulatiestilstand moet onmiddellijk een cardiopulmonale reanimatie worden begonnen. Een optimale oxygenatie en beademing, een geassisteerde circulatie en een behandeling van de acidose zijn van vitaal belang.

In geval van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) moet een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren, chronotrope en/of inotrope geneesmiddelen worden overwogen. Aan kinderen dient een dosis gegeven te worden die overeenstemt met de leeftijd en het gewicht.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Accidentele intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen onmiddellijk (binnen enkele seconden tot enkele minuten) systemische toxische reacties veroorzaken. In het geval van een overdosis is de systemische toxiciteit vaak vertraagd (15-60 minuten na de injectie), door de langzamere toeneming van de bloedconcentraties van het lokaal anestheticum (zie rubrieken 4.8.1 en 4.8.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokaal anestheticum, ATC-code: N01BB52.

Lidocaïnehydrochloride is een lokaal anestheticum van het amide-type met snelle werking en met een gemiddelde werkingsduur. De duur van de activiteit hangt af van de concentratie, de dosis en het zenuwblok. Een oplossing aan 2% via epidurale toediening veroorzaakt een anesthesie die 1,5 u – 2 u duurt: een blokkade van de perifere zenuwen kan 5 u aanhouden.

Oplossingen aan 1% zijn minder effectief op de motorische zenuwvezels, hun werkingsduur is korter.

Toevoeging van adrenaline vermindert de systemische absorptie en toxiciteit en verlengt de anesthesie.

Zoals alle lokale anesthetica van het amide-type veroorzaakt lidocaïne een omkeerbare blokkade van de natriumopname in de zenuwcel, met als gevolg dat er geen depolarisatie meer plaatsvindt en dat de geleiding van de actiepotentiaal langs de zenuwvezels onderbroken wordt.

Een zelfde type blokkade zou de oorzaak zijn van de werking van lidocaïne ter hoogte van het myocard en de hersenen. Indien extreem hoge hoeveelheden lidocaïne de bloedsomloop snel bereiken, zullen toxiciteitssymptomen vooral ter hoogte van het centraal zenuwstelsel en van het cardiovasculair stelsel optreden. Neurotoxische reacties kunnen reeds voor de cardiovasculaire reacties optreden, gezien zij zich bij lagere concentraties voordoen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lidocaïne heeft een pKa van 7,9 en een verdelingsfactor olie/water van 2,9; de bindingswaarde aan plasma-eiwitten (vooral aan α 1-zure glycoproteïne) benadert 65%.

Absorptie

De hoeveelheid geabsorbeerd lidocaïne hangt af van de dosis, de toedieningswijze en de vascularisatie ter hoogte van de injectieplaats.

De hoogste plasmaconcentraties (ongeveer 1,5 μ g/ml voor een injectie van 100 mg) worden vastgesteld bij intercostaal blok, terwijl de subcutane abdominale injecties de laagste concentraties veroorzaken (ongeveer 0,5 μ g/ml voor een injectie van 100 mg). Epidurale blokkades en grote zenuwblokkades geven intermediaire concentraties.

De toevoeging van adrenaline verlaagt de absorptie van het anestheticum aanzienlijk, hoewel dit ook afhankelijk is van de injectieplaats.

Type injectie	Vermindering van de plasmapijk (toevoeging van 5 μ g/ml adrenaline)
Subcutaan	50%
Epiduraal	30%
Intercostaal	20%

Vanaf de epidurale ruimte gebeurt de absorptie van lidocaïne volledig en bifasisch: de halfwaardetijden zijn respectievelijk 9,3 en 82 minuten.

De absorptie van lidocaïne langs orale weg is zwak: lidocaïne ondergaat een belangrijk first-pass levermetabolisme en de biologische beschikbaarheid langs deze weg is 35%.

Metabolisatie

Slechts 2% lidocaïne wordt onveranderd uitgescheiden. Het grootste gedeelte wordt eerst tot monoethylglycine xylidide (MEGX) gemetaboliseerd, vervolgens tot glycine xylidide (GX) en tot 2,6-xylidine, actieve metabolieten van lidocaïne. Hun halfwaardetijd is langer dan die van lidocaïne.

Eliminatie

De totale lidocaïneclaring bedraagt 0,95 l/minuut, de eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 1,6 u, de extractieratio in de lever wordt op 0,65 geschat. Bij neonati bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd het dubbele van die bij volwassenen.

De lidocaïneclaring is nagenoeg volledig afhankelijk van het levermetabolisme en hangt af van de bloedcirculatie ter hoogte van de lever en de metabolisatie-activiteit van de enzymen.

Het distributievolume bij evenwicht bedraagt 91 l.

Lidocaïne dringt door de placentabarrière. Gezien de plasmaproteïnebinding kleiner is bij de foetus zal de totale plasmaconcentratie bij de moeder groter zijn, maar de concentraties ongebonden lidocaïne zullen hetzelfde zijn. Lidocaïne gaat door de bloedhersenbarrière en gaat over in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies waren de tekenen en symptomen van toxiciteit na toediening van hoge doses lidocaïne toe te schrijven aan de effecten op het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem. Er werden geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen waargenomen in studies naar voortplantingstoxiciteit, noch laat lidocaïne mutageen potentieel in zowel *in vitro* als *in vivo* mutageniteitstesten zien. Er werden geen kankerstudies uitgevoerd met lidocaïne omwille van het gebied en de duur van het therapeutisch gebruik van dit geneesmiddel.

Genotoxiciteitstesten met lidocaïne toonden geen bewijs van mutageen potentieel. Een metabooliet van lidocaïne, 2,6-xylydine, toonde een zwak bewijs voor activiteit in sommige genotoxiciteitstesten. In preklinische toxicologische studies waarin chronische blootstelling werd geëvalueerd, is carcinogeen potentieel aangetoond wat betreft deze metabooliet, 2,6-xylydine. Risicobepaling voor de berekende maximale menselijke blootstelling van intermitterend gebruik van lidocaïne ten opzichte van de blootstelling zoals gebruikt in preklinische studies, gaf een brede marge aan voor de veiligheid bij klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, natriummetabisulfiet (E 223), methylparahydroxybenzoesaat (E 218), zoutzuur, natriumhydroxide ad pH 3,3-5,0, stikstof, water voor injectie tot 20 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De lidocaïne-solubiliteit is beperkt wanneer de pH hoger is dan 6,5: in geval van menging met alkaline-oplossingen (bijvoorbeeld carbonaten) kan een neerslag optreden. Indien de oplossingen adrenaline bevatten, kan een menging met alkaline-oplossingen een snelle afbraak van de adrenaline veroorzaken.

6.3 Houdbaarheid

Xylocaine 1% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie: 2 jaar.

Xylocaine 2% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie: 2 jaar.

Bij gebruik werd een fysico-chemische stabiliteit gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur (20°C-23°C) aangetoond. Vanuit microbiologisch standpunt mag het product, eens geopend, bewaard worden zolang de fysico-chemische stabiliteit het toelaat, d.w.z. tot 3 dagen bij kamertemperatuur. Andere bewaartijden en -omstandigheden tijdens het gebruik vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Producten die adrenaline bevatten mogen niet opnieuw gesteriliseerd worden.

Men moet een langdurig contact met metaaloppervlakken (naalden, spuitjes) vermijden: de relatief lage pH-waarde van de oplossingen zou de metalen kunnen doen oplossen, vooral koperion kan ernstige lokale irritaties veroorzaken (zwellen, oedeem) op de injectieplaats en de afbraak van adrenaline versnellen.

De inhoud van de injectieflacon moet binnen de 3 dagen na de opening gebruikt worden.

De oplossingen met adrenaline mogen niet geautoclaveerd worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één injectieflacon van 20 ml (met bewaarmiddel) met bromobutyl stop.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Xylocaine 1% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie	BE371515
Xylocaine 2% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie	BE371524

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Xylocaine 1% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie: 23 april 2010
Xylocaine 2% Adrenaline 1:200.000 oplossing voor injectie: 23 april 2010

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2026

Goedkeuringsdatum FAGG : 07/2026