

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIGNOSPAN 20 mg/ml + 0,0125 mg/ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 21,34 mg lidocaïnehydrochloride (wat overeenkomt met 20 mg waterrij lidocaïnehydrochloride) en 0,02275 mg adrenalinetartraat (wat overeenkomt met 0,0125 mg adrenaline).

Hulpstoffen met bekend effect: kaliummetabisulfiet (E224) en natrium.

Lignospan bevat 1,20 mg kaliummetabisulfiet (E224) per 1 ml oplossing, oftewel 2,16 mg per patroon. Lignospan bevat ook 2,602 mg natrium per 1 ml oplossing (0,11 mmol), oftewel 4,68 mg per patroon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lokale anesthesie voor stomatologisch en tandheelkundig gebruik.
Infiltratieanesthesie en geleidingsanesthesie.

Kan worden gebruikt als anestheticum aan de oppervlakte van de slijmvliezen: het betten met de injecteerbare oplossing onderdrukt de pijn van de prik en de braakreflex.

LIGNOSPAN wordt gebruikt voor alle routine-ingrepen. Het moet gebruikt worden bij patiënten voor wie noradrenaline tegenaangewezen is.

LIGNOSPAN is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, kinderen en adolescenten.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zoals bij elk anestheticum variëren de doses en zijn ze afhankelijk van het te verdoven gebied, de vasculariteit van de weefsels, het aantal te blokkeren zenuwsegmenten, de individuele tolerantie (mate van spierontspanning en gezondheidstoestand van de patiënt) en de techniek en diepte van de verdoving. De laagste effectieve dosis van het anestheticum moet worden gebruikt. De vereiste dosis moet voor elk individu worden bepaald.

Volwassenen

De te injecteren hoeveelheid wordt aangepast in functie van de omvang van de ingreep. Over het algemeen

volstaat 1 patroon; voor langer durende ingrepen mogen 2 tot 3 patronen gebruikt worden. Geef niet meer dan 8,9 patronen per behandeling.

De maximale dosis lidocaïne is 7 mg/kg lichaamsgewicht, met een maximale absolute dosis van 500 mg lidocaïne. Dat komt overeen met een volwassene van 70 kg in goede gezondheid. Het maximale aantal patronen wordt echter bepaald door de maximale absolute dosis adrenaline van 0,2 mg. Dat is de limietdosis, ongeacht het gewicht.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (van 12 tot 18 jaar) en kinderen (van 4 tot 11 jaar)

Vanwege het gebrek aan klinische gegevens mag dit product niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 4 jaar.

De hoeveelheid die moet worden geïnjecteerd, is afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van het kind en van het type operatie die moet worden uitgevoerd. De anesthesietechniek moet zorgvuldig worden geselecteerd. Pijnlijke anesthesietechnieken moeten worden vermeden. Het gedrag van het kind tijdens de behandeling moet zorgvuldig worden bewaakt.

De gemiddelde dosis die moet worden gebruikt, is 20 mg tot 30 mg lidocaïnehydrochloride per sessie. De gemiddelde dosis lidocaïnehydrochloride voor gebruik bij kinderen kan ook worden berekend op basis van de uitdrukking: gewicht van het kind (in kilogram) x 1,33.

Een dosis van 5 mg lidocaïnehydrochloride per kilogram lichaamsgewicht mag niet worden overschreden. Het aantal patronen dat overeenkomt met de maximale dosis van 5 mg/kg kan als volgt worden berekend: gewicht van de patiënt (in kilogram) x 0,138.

De onderstaande tabel biedt een overzicht van de **maximale** aanbevolen **dosis**:

Gewicht (kg)	Dosis lidocaïne (mg)	Dosis adrenaline (mg)	Volume (ml)	Overeenkomstig aantal patronen
				1,8 ml
20	100	0,0625	5	2,8
30	150	0,09375	7,5	4,2
40	200	0,125	10	5,6
50	250	0,15625	12,5	6,9

In alle gevallen wordt het maximale aantal patronen bepaald door de maximale absolute dosis adrenaline van 0,2 mg. Dat is de limietdosis, ongeacht het gewicht. Geef niet meer dan 8,9 patronen per behandeling.

Bijzondere populaties

Bij gebrek aan klinische gegevens moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen om de laagste effectieve dosis anestheticum toe te dienen bij patiënten die ouder dan 70 jaar zijn en bij patiënten met nier- of leverfalen.

Wijze van toediening

Infiltratie en perineuraal gebruik in de mondholte.

Aangezien het injecteren van koude oplossingen onvermijdelijk pijnlijk is, wordt het aanbevolen de patronen voorafgaand aan gebruik weer op kamertemperatuur te laten komen.

Het is raadzaam om voorafgaand aan elke injectie altijd een aspiratie uit te voeren om een intravasculaire injectie te voorkomen.

Ernstige systemische reacties na een intravasculaire injectie kunnen worden voorkomen door de injectie na de aspiratie langzaam toe te dienen: niet meer dan 1 ml oplossing per minuut.

LIGNOSPAN mag niet gemengd worden met andere injecteerbare bereidingen.

Voor informatie over de hantering van dit product, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lidocaïne (of een ander lokaal anestheticum van het amidetype), voor adrenaline of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vanwege lidocaïne

- Ernstige hartritmestoornissen die niet worden gecompenseerd door een pacemaker (met andere woorden ernstige bradycardie, of atrioventriculaire (AV) blokkades van de tweede of derde graad).
- Epilepsie die niet onder controle is.

Vanwege adrenaline

- Ernstige hypertensie die niet onder controle is.
- Ernstige ischemische hartaandoening.
- Aanhoudende/resistente tachyritmie.
- Thyreotoxicose.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Dit product moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met de volgende aandoeningen, en uitstel van tandheelkundige behandeling moet worden overwogen als de aandoening ernstig en/of instabiel is:

Patiënten met hart- en vaatziekten:

- Perifeer vaatlijden.
- Hartritmestoornissen, met name van ventriculaire oorsprong (zie rubriek 4.3).
- Hartfalen.
- Hypotensie.

Dit product moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met hartaandoeningen, omdat zij mogelijk niet in staat zijn de verlengde atrioventriculaire geleiding te compenseren.

Patiënten met epilepsie (zie rubriek 4.3):

Vanwege hun convulsieve effecten moeten alle lokale anesthetica met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten met leverstoornissen:

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Patiënten met nierstoornissen:

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt.

Patiënten met myasthenia gravis:

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt.

Patiënten met een lage plasmaspiegel voor cholinesterase.

Patiënten die met antiplaatjetherapie/antistollingsmiddelen worden behandeld:

LIGNOSPAN moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die met een antiplaatjetherapie of antistollingsmiddelen worden behandeld of die lijden aan een stollingsstoornis vanwege het verhoogde risico op bloedingen. Het verhoogde risico op bloedingen houdt meer verband met de interventie dan met het geneesmiddel.

Patiënten met porfyrie:

Lidocaïne mag alleen worden gebruikt bij patiënten met acute porfyrie als er geen veiliger alternatief beschikbaar is.

Voorzichtigheid is geboden bij alle patiënten met porfyrie, omdat dit geneesmiddel een porfyrie kan uitlokken.

Patiënten met diabetes die niet onder controle is:

Dit product moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het hyperglykemische effect van adrenaline.

Patiënten met aanleg voor acuut gesloten-hoekglaucoom:

Dit product moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van adrenaline.

Patiënten onder invloed van verboden middelen:

De werkzaamheid van dit product kan verminderd zijn bij deze patiënten.

Patiënten met een feochromocytoom:

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van adrenaline.

Patiënten die met gelijktijdige medicatie worden behandeld (zie rubriek 4.5):

De dosis LIGNOSPAN moet worden verlaagd bij patiënten die gelijktijdig de volgende geneesmiddelen krijgen:

- Kalmeringsmiddelen (middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals benzodiazepinen of opiaten).
- Niet-selectieve bètablokkers (zoals propranolol en nadolol).
- Vluchtige gehalogeneerde anesthetica (zoals halothaan).
- Post-ganglionaire adrenerge antagonisten (sympathicolytica zoals guanadrel, guanethidine en alkaloiden geëxtraheerd uit rauwolfia).
- Tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, maprotiline of protriptyline).
- MAO-remmers (zowel selectieve MAO-remmers [bijv. moclobemide] als niet-selectieve MAO-remmers [bijv. fenelzine, tranylcypromine, linezolid]).
- Geneesmiddelen met gecombineerde adrenerge-serotoninerge effecten (zoals venlafaxine, milnacipran of sertraline).
- Geneesmiddelen die hartritmestoornissen veroorzaken in combinatie met adrenaline (antiaritmica zoals digitalis of kinidine).
- Sympathicomimetische vasopressoren (voornamelijk cocaïne, maar ook amfetaminen, fenylefrine, pseudo-efedrine of oxymetazoline) en andere sympathicomimetica (zoals isoprenaline, levothyroxine, methyl dopa en antihistaminica zoals chloorfeniramine en difenhydramine).

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2.

Vanwege het gebrek aan klinische gegevens mag dit product niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 4

jaar.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten:

De doses moeten worden verlaagd bij patiënten die ouder dan 70 jaar zijn (afwezigheid van klinische gegevens) (zie rubriek 4.2).

Patiënten met leverproblemen:

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Patiënten met nierproblemen:

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Dit product kan veilig en effectief worden gebruikt onder de volgende omstandigheden:

Adrenaline vermindert de bloedtoevoer naar het tandvlees, wat plaatselijke weefselnecrose kan veroorzaken.

De effecten van de plaatselijke verdoving kunnen verminderen als dit product wordt geïnjecteerd in een ontstoken of geïnfecteerd gebied.

Bijtwonden (lippen, wangen, slijmvliezen of tong) in het bijzonder bij kinderen: patiënten moeten het kauwen op kauwgom en voedsel en het drinken van warme dranken vermijden zolang de gevoelloosheid aanhoudt.

Dit product bevat kaliummetabisulfit, een sulfiet dat in zeldzame gevallen overgevoelighedsreacties en bronchospasmen kan uitlokken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (39 mg) kalium per patroon en is dus in wezen ‘kaliumvrij’.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per patroon en is dus in wezen ‘natriumvrij’.

Voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van LIGNOSPAN vereist absoluut eerst en vooral:

- een verkennend vraagesprek om meer inzicht te krijgen in de patiënt, zijn voorgeschiedenis en de behandelingen die hij ondergaat;
- verbaal contact houden met de patiënt;
- een reanimatiekit bij de hand hebben (zie rubriek 4.9).

Risico bij een onopzettelijke intravasculaire injectie:

Een onopzettelijke intravasculaire injectie (met andere woorden een intraveneuze injectie die onopzettelijk wordt toegediend in de systemische bloedsomloop of een injectie die onopzettelijk wordt toegediend in een slagader of ader in het hoofd of de nek) kan gepaard gaan met bepaalde ernstige bijwerkingen zoals convulsies gevolgd door depressie van het centrale zenuwstelsel en het cardiorespiratoire stelsel en door een coma, tot en met ademhalingsstilstand, als gevolg van een plotselinge en zeer hoge stijging van adrenaline en/of lidocaïne in de systemische bloedsomloop.

Daarom moet voorafgaand aan het injecteren van het lokale anestheticum een aspiratie worden uitgevoerd, om ervoor te zorgen dat de naald tijdens de injectie niet in een bloedvat dringt. De afwezigheid van bloed in de spuit is echter geen garantie dat een intravasculaire injectie is vermeden.

Risico bij een intraneurale injectie:

Een onopzettelijke intraneurale injectie kan leiden tot retrograde progressie van het product langs de zenuw. Om een intraneurale injectie te vermijden en neurologische schade door neuronale blokkades te voorkomen, moet de naald altijd worden teruggetrokken als de patiënt een gevoel van elektrische schokken ervaart tijdens de injectie of als de injectie bijzonder pijnlijk is. Als er neurologische schade optreedt als gevolg van de naald, kan het neurotoxische effect worden verergerd door de potentiële chemische neurotoxiciteit van lidocaïne en de aanwezigheid van adrenaline, omdat deze de perineurale doorbloeding kan verstoren en lokale eliminatie van lidocaïne kan voorkomen.

Risico op takotsubocardiomyopathie of stresscardiomyopathie:

Er zijn gevallen gemeld van stresscardiomyopathie veroorzaakt door het injecteren van catecholaminen. Vanwege de aanwezigheid van adrenaline moeten de voorzorgsmaatregelen en het toezicht in de volgende gevallen worden verhoogd: wanneer patiënten stress ervaren voorafgaand aan de interventie en wanneer de gebruiksomstandigheden kunnen bijdragen aan de systemische passage van adrenaline, bijvoorbeeld wanneer een hogere dosis wordt toegediend dan aanbevolen of in geval van een onopzettelijke intravasculaire injectie. Als voorafgaand aan de interventie bekend is dat er sprake is van deze onderliggende aandoeningen bij de patiënten die worden verdoofd, moet hiermee rekening worden gehouden en moet een minimale dosis van een lokaal anestheticum met vasoconstrictor worden toegediend.

Het gelijktijdige gebruik van andere farmaceutische producten moet zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Door de aanwezigheid van lidocaïne

Combinaties die bijzondere voorzorgen vereisen

- Additieve interacties met andere lokale anesthetica.
De toxiciteit van lokale anesthetica is additief.
De totale dosis toe te dienen lidocaïne mag de maximaal aanbevolen dosis niet overschrijden.
- Kalmeringsmiddelen (middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals benzodiazepinen of opiaten).
Vanwege de mogelijke additieve effecten van lidocaïne en kalmeringsmiddelen op het centrale zenuwstelsel moeten lagere doses van dit product worden gebruikt.
- Geneesmiddelen die een effect hebben op het metabolisme:
 - Enzymremmers (zoals cimetidine):
Er is een stijging van de serumspiegels van anesthetica van het type amide gemeld na gelijktijdige toediening van cimetidine.
 - Enzyminductoren:
Barbituraten en fenytoïne versnellen het levermetabolisme van lidocaïne.
- Niet-selectieve bètablokkers (zoals propranolol en nadolol).
Vanwege een mogelijke verhoging van de bloeddruk moeten lagere doses van dit product worden gebruikt.
Nauwgezette cardiovasculaire controle wordt aanbevolen.

Door de aanwezigheid van adrenaline

Combinaties die bijzondere voorzorgen vereisen

- Vluchtige gehalogeneerde anesthetica (zoals halothaan):
Vanwege de gevoeligheid van het hart voor de aritmogene effecten van catecholaminen moeten lagere doses van dit product worden gebruikt: risico op ernstige ventriculaire ritmestoornissen. De hemodynamische status van de patiënt moet nauwlettend in de gaten worden gehouden.
- Post-ganglionaire adrenerge antagonisten (sympathicolytica zoals guanadrel, guanethidine en alkaloiden geëxtraheerd uit rauwolfia):
Er moet een lagere dosis van dit product worden gebruikt onder strikt medisch toezicht en gevolgd door

voorzichtige aspiratie vanwege een mogelijke toename van de respons op adrenerge vasoconstrictoren: risico op hypertensie en andere cardiovasculaire effecten.

- Niet-selectieve bèta-adrenerge antagonist (zoals propranolol en nadolol):
Er moeten lagere doses van dit product worden gebruikt vanwege een mogelijke verhoging van de bloeddruk en een verhoogd risico op bradycardie.
Nauwgezette cardiovasculaire controle wordt aanbevolen.
- Tricyclische antidepressiva (zoals amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, maprotiline of protriptyline):
De doses en de toedieningssnelheid van dit product moeten worden verlaagd vanwege de verhoogde activiteit van adrenaline.
Nauwgezette controle van het cardiovasculaire systeem wordt aanbevolen.
- MAO-remmers (zowel selectieve MAO-remmers [bijv. moclobemide] als niet-selectieve MAO-remmers [bijv. fenelzine, tranylcypromine, linezolid]):
Als gelijktijdig gebruik van deze remmers onvermijdelijk is, moeten de dosis en de toedieningssnelheid van dit product worden verlaagd en moet het product onder strikt medisch toezicht worden gebruikt vanwege de mogelijke versterking van de effecten van adrenaline, wat kan leiden tot een risico op hypertensieve crisis.
- Catechol-O-methyltransferaseremmers (COMT-remmers) (zoals entacapon en tolcapon):
Er kunnen hartritmestoornissen, een versnelde hartslag en schommelingen in de bloeddruk optreden.
Cardiovasculaire controle wordt aanbevolen.
- Geneesmiddelen met gecombineerde adrenerge-serotoninerge effecten (zoals venlafaxine, milnacipran of sertraline):
De doses en toedieningssnelheid van dit product moeten worden verlaagd vanwege additieve of synergetische effecten op de bloeddruk en hartslag.
Cardiovasculaire controle (bij voorkeur met behulp van een ecg) wordt aanbevolen.
- Geneesmiddelen die hartritmestoornissen veroorzaken in combinatie met adrenaline (antiarritmica zoals digitalis of kinidine):

De toegediende dosis moet worden verlaagd vanwege additieve of synergetische effecten op de hartslag.
Zorgvuldige aspiratie voorafgaand aan de toediening en cardiovasculaire controle (ecg) worden aanbevolen.
- Antimyasthenica:
De inhibitie van de neuronale transmissie door lokale anesthetica kan de effecten van antimyasthenica op de skeletspieren remmen, vooral als grote hoeveelheden snel geabsorbeerd worden.
Het kan nodig zijn om de dosis antimyasthenica tijdelijk aan te passen om de eventuele symptomen van myasthenia gravis te beheersen: dit effect is weinig waarschijnlijk bij de doses die in de tandheelkunde worden gebruikt.
- Ergotamineachtige oxytocische geneesmiddelen (zoals methysergide, ergotamine of ergonovine):
Te gebruiken onder strikt medisch toezicht vanwege additieve of synergetische verhoging van de bloeddruk en/of ischemische respons.
- Sympathicomimetische vasopressoren (voornamelijk cocaïne, maar ook amfetaminen, fenylefrine, pseudoefedrine of oxymetazoline) en andere sympathicomimetica (zoals isoprenaline, levothyroxine, methyldopa en antihistaminica zoals chloorfeniramine en difenhydramine):

Risico op adrenerge toxiciteit. Er moeten lagere doses worden gebruikt.

Als in de afgelopen 24 uur een sympathicomimetische vasopressor is gebruikt, moet de tandheelkundige ingreep worden uitgesteld.

- Fenothiazines en andere neuroleptica:

Te gebruiken onder strikt medisch toezicht en cardiovasculaire controle bij patiënten met hypotensie vanwege mogelijke remming van het effect van adrenaline.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dierproeven is gebleken dat adrenaline toxisch is voor de voortplanting bij doses boven de maximale aanbevolen dosis (zie rubriek 5.3). Er wordt echter geen effect tijdens de zwangerschap verwacht, aangezien de systemische blootstelling aan lidocaïne of adrenaline verwaarloosbaar is. In geval van onopzettelijke intravasculaire toediening bij de moeder kan adrenaline de doorbloeding van de baarmoeder verminderen.

Tijdens de zwangerschap mag LIGNOSPAN alleen worden gebruikt na een zorgvuldige analyse van de verhouding tussen baten en risico's.

Borstvoeding

Lidocaïne en de metabolieten van lidocaïne worden in de moedermelk uitgescheiden, maar bij de therapeutische doses LIGNOSPAN wordt geen effect op de pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Adrenaline komt in de moedermelk terecht, maar de halfwaardetijd is kort. Tijdens de behandeling met LIGNOSPAN moet de borstvoeding worden onderbroken; minimaal 14 uur na de verdoving mag de borstvoeding worden hervat.

Vruchtbaarheid

Uit dierproeven is geen aantasting van de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Lidocaïne in combinatie met adrenaline kan een klein effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Na de toediening van dit geneesmiddel kan duizeligheid optreden (met onder meer vertigo, wazig zicht en vermoeidheid) (zie rubriek 4.8). Daarom mag de patiënt de tandartspraktijk pas 30 minuten na de ingreep verlaten.

4.8. Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die veroorzaakt worden door de toediening van dit product zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die worden waargenomen bij toediening van andere lokale anesthetica met een amidegroep samen met vasoconstrictoren. Deze bijwerkingen zijn doorgaans dosisgerelateerd en kunnen te wijten zijn aan verhoogde plasmaconcentraties veroorzaakt door overdosering, snelle absorptie of onopzettelijke intravasculaire injectie. Ze kunnen ook het gevolg zijn van overgevoeligheid, idiosyncrasie of een verminderde tolerantie van de patiënt. Neurologische, cardiale of vasculaire problemen zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen.

De ernstige bijwerkingen zijn in het algemeen systemisch van aard. De aanwezigheid van adrenaline verbetert het veiligheidsprofiel van het product door zijn sympathicomimetische eigenschappen.

b) Tabel van de bijwerkingen

De gerapporteerde bijwerkingen zijn afkomstig van spontane meldingen en bibliografieën.

De frequenties worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Tandvleesontsteking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid Anafylactische shock/anafylactoïde reacties Gezichtsoedeem Bronchusstenose
Psychische stoornissen	Zelden	Verwarring, desoriëntatie, logorroë
	Zeer zelden	Euforie Angst/zenuwachtigheid/agitatie/ongeduldigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Perifere neuropathie ^{2,3} : - Neuralgie (neuropathische pijn) - Hypo-esthesie/verdoofd gevoel - Hyperesthesie - Dysesthesie, met onder meer dysgeusie (metaalsmaak in de mond, smaakproblemen) en ageusie ³ Hoofdpijn Vertigo (duizeligheid) Tremor ⁴
	Zelden	Syndroom van Horner (ptose van de oogleden, enoftalmie, mirose)
	Zeer zelden	Paresthesie ^{2,3}
Oogaandoeningen⁵	Zelden	Ptose van het ooglid, exoftalmie Diplopie (verlamming van de oogspieren) ⁴ Amaurose Mydriase ⁴ Mirose Gezichtsproblemen (tijdelijke blindheid) Enoftalmos
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Tinnitus/hyperacusis ⁴
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie Tachycardie
	Zelden	Hartkloppingen
	Niet bekend	Geleidingsstoornissen (atrioventriculair blok)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie (mogelijk met vasovagale collaps) Hypertensie Bleekheid (lokaal, regionaal, algemeen)
	Zeer zelden	Vasodilatatie Vasoconstrictie Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasme/astma ¹ Dyspneu
	Niet bekend	Dysfonie (heesheid) ¹
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid

		Braken
	Zeer zelden	Zwelling van de lippen, het tandvlees en de tong ⁶
	Niet bekend	Exfoliatie (afschilfering)/verzwering van de slijmvliezen van tandvlees en mond ⁵ Dysfagie ¹ Stomatitis, glossitis Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag (erytheem) Pruritus
	Zelden	Angio-oedeem ¹ (oedeem van het aangezicht, de tong, de lippen, de keel, het strottenhoofd of het periorbitale gebied) Netelroos
	Zeer zelden	Hyperhidrose Oedeem van het gezicht
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer zelden	Spiercontracties en stijfheid Trismus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Pijn Pijn op de injectieplaats Vermoeidheid, asthenie (zwakte) Warm, koud of abnormaal gevoel
	Niet bekend	Koude rillingen Zwelling op de injectieplaats Gevoelens van onbehagen Koorts
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Pijn na de ingreep Blauwe plekken

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ Overgevoeligheid mag niet worden verward met syncopale episodes (hartkloppingen door adrenaline). De verscheidene kenmerkende symptomen zijn onder andere huiduitslag, netelroos, pruritus, bronchospasme/astma, piepende ademhaling, anafylactische of anafylactoïde reacties, en angio-oedeem. Angioneurotisch oedeem omvat oedeem van het gezicht, de tong, de lippen, de keel, het strottenhoofd en het periorbitale gebied. Laryngofaryngeaal oedeem kan gepaard gaan met heesheid en/of dysfagie. Een bronchospasme (bronchoconstrictie) kan gepaard gaan met dyspneu.

² In het orofaciale gebied.

³ Deze neurologische problemen kunnen optreden met verschillende symptomen van abnormale gewaarwordingen. Paresthesie kan worden gedefinieerd als een voorbijgaande verdoving of een verandering in de gewaarwording die veel langer duurt dan de verwachte duur van de verdoving. De meeste gevallen van paresthesie na een tandheelkundige behandeling zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen binnen een paar dagen, weken of maanden. Paresthesie omvat alle abnormale gewaarwordingen, zoals dysesthesie, branderig gevoel, gevoelloosheid, dysgeusie (bijvoorbeeld metaalsmaak, verstoorde smaakzin), ageusie, jeuk, gevoel van prikken in de huid, tintelingen zonder duidelijke lichamelijke oorzaak. Aanhoudende paresthesie, meestal na een zenuwblokkade in de onderkaak, wordt gekenmerkt door traag, onvolledig of geen herstel. Er zijn zeer zeldzame gevallen van langdurige of onomkeerbare zenuwbeschadiging en smaakverlies gemeld na pijnstilling met een mandibulaire blokkade.

⁴ Meerdere bijwerkingen, zoals agitatie, angst/zenuwachtigheid, tremoren en spraakproblemen, kunnen duiden op een depressie van het centrale zenuwstelsel. Als deze tekenen aanwezig zijn, vraagt u de patiënt te hyperventileren en start u monitoring op (zie rubriek 4.9).

⁵ Dit komt door een overmatig lokaal effect van de vasoconstrictor.

⁶ Dit gebeurt wanneer er per ongeluk op de lippen of tong wordt gebeten of gekauwd terwijl de verdoving nog werkt.

Vanwege de aanwezigheid van adrenaline zijn extra voorzorgsmaatregelen en toezicht nodig in de volgende gevallen: patiënten die voorafgaand aan de tandheelkundige ingreep al stress ervaren.

Als deze problemen bekend zijn bij patiënten die tandheelkundige anesthesie ondergaan, moet hiermee rekening worden gehouden en moet een minimale dosis anestheticum met vasoconstrictor worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten van 4 tot 18 jaar oud is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

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 wordt 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-afmps.be

4.9. Overdosering

Types overdosering

Overdosering van lokale anesthetica in de brede zin betekent vaak:

- Absolute overdosering
- Relatieve overdosering zoals:
 - o onopzettelijke injectie in een bloedvat; of
 - o abnormaal snelle absorptie in de systemische bloedsomloop; of
 - o vertraging van het metabolisme en de eliminatie van het product.

Bij een relatieve overdosering vertonen patiënten over het algemeen symptomen binnen de eerste paar minuten, terwijl de tekenen van toxiciteit bij een absolute overdosering later na de injectie verschijnen, afhankelijk van de injectieplaats.

Symptomatologie

Gezien de excitatie bij een (absolute of relatieve) overdosering tijdelijk of afwezig kan zijn, kan het eerste symptoom duizeligheid zijn die overgaat in bewustzijnsverlies en ademhalingsstilstand.

Ten gevolge van lidocaïne:

De toxische effecten zijn afhankelijk van de dosis en worden steeds ernstiger wat de neurologische manifestaties betreft. Ze worden gevolgd door vasculaire tekenen (bleekheid [lokaal, regionaal, algemeen]),

ademhalingssteken en ten slotte cardiovasculaire tekenen.

De toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel treedt geleidelijk op, met symptomen en reacties die steeds ernstiger worden. De eerste symptomen omvatten agitatie, angst/zenuwachtigheid, gevoelloosheid van de lippen en de tong, paresthesie rond de mond, tremoren, spraakproblemen, vertigo, visuele problemen (mydriase, wazig zicht, accommodatieproblemen) en auditieve problemen (tinnitus en hyperacusis).

Het optreden van deze effecten tijdens de injectie van het product is een waarschuwingssignaal en de injectie moet onmiddellijk worden gestopt.

Een depressie van het centrale zenuwstelsel kan worden gekenmerkt door verschillende symptomen, zoals bewustzijnsverlies, coma, convulsie (inclusief tonisch-clonische aanval), presyncope, syncope, verwardheid, desoriëntatie, vertigo, spraakstoornis (bijvoorbeeld dysartrie, logorroe), evenwichtsstoornis (onevenwicht), slaperigheid, nystagmus en geeuwen.

Het bewustzijnsverlies en het optreden van gegeneraliseerde aanvallen kunnen worden voorafgegaan door precursorsymptomen, zoals stijfheid van spieren en gewrichten of verkramping. De aanvallen kunnen enkele seconden tot enkele minuten duren en leiden snel tot hypoxie en hypercapnie door verhoogde spieractiviteit en onvoldoende ventilatie.

In ernstige gevallen kan de ademhalingsdepressie zich uiten in verschillende symptomen, zoals apneu (ademhalingsstilstand), hypoventilatie, hyperventilatie, tachypneu en bradypneu.

Cardiovasculaire symptomen (tachyritmie, hypotensie, bradycardie, myocarddepressie en hartstilstand) treden op bij plasmaconcentraties boven de concentraties die toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel induceren en worden daarom doorgaans voorafgegaan door tekenen van toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel, tenzij de patiënt onder volledige narcose of zwaar gesedeerd is (bijvoorbeeld door een benzodiazepine of barbituraat).

Acidose verergert de toxische effecten van lokale anesthetica.

Ten gevolge van adrenaline:

De symptomen zijn afhankelijk van de dosis en worden steeds ernstiger wat de neurologische manifestaties betreft (agitatie, ongeduldigheid, presyncope, syncope), gevolgd door vasculaire toxiciteit (bleekheid [lokaal, regionaal, algemeen]), ademhalingsproblemen (apneu [ademhalingsstilstand], bradypneu, tachypneu, ademhalingsdepressie) en ten slotte hartproblemen (hartstilstand, myocarddepressie).

Behandeling van overdosering

Voordat een regionale verdoving met een lokaal anestheticum wordt toegediend, moeten de benodigde apparatuur en medicatie voor reanimatie aanwezig zijn, zodat een respiratoire of cardiovasculaire noodsituatie snel kan worden aangepakt.

De ernst van de symptomen van overdosering moet artsen/tandartsen ertoe aanzetten om snel protocollen te implementeren die de luchtwegen open houden en voor geassisteerde beademing zorgen.

De bewustzijnstoestand van de patiënt moet na elke verdovende injectie worden gecontroleerd.

Als er tekenen van acute systemische toxiciteit optreden, moet de injectie met het lokale anestheticum onmiddellijk worden gestopt.

Verander indien nodig de houding van de patiënt in een liggende houding.

Symptomen die verband houden met het centrale zenuwstelsel (convulsies, depressie van het centrale zenuwstelsel) moeten snel worden behandeld met adequate beademingsondersteuning/-assistentie en de toediening van anticonvulsiva.

Optimale zuurstofvoorziening en beademing, ondersteuning van de bloedsomloop en behandeling van acidose kunnen een hartstilstand voorkomen.

Als een cardiovasculaire depressie zich voordoet (hypotensie, bradycardie), moet een passende behandeling worden overwogen, zoals het toedienen van intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope middelen.

Kinderen moeten doses krijgen die aangepast zijn aan hun leeftijd en gewicht.

Bij een hartstilstand moet onmiddellijk worden begonnen met cardiopulmonale reanimatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica
ATC-code: N01BB52

LIGNOSPAN bevat lidocaïne, een lokaal anestheticum dat veel krachtiger is dan procaïne, sneller werkt en minder allergeen is. Lidocaïne is een amide zonder groep in de para-positie, wat de kans op allergie vermindert.

Dit anestheticum wordt gekenmerkt door de snelheid en de diepte van de anesthesie. Hoewel procaïne eerst agitatie van het centrale zenuwstelsel opwekt, oefent lidocaïnehydrochloride meteen een sederend effect uit.

Vaatvernauwers vertragen de absorptie van het lokale anestheticum, waardoor de kans op toxische systemische reacties vermindert, en het anesthetische effect verlengd wordt. Dit verhoogt dan de frequentie van de volledige zenuwgeleiding bij lage concentraties anesthetica en de toediening van grotere eenmalige maximale doses anesthetica.

LIGNOSPAN werkt geleidelijker door adrenaline. Na het verdwijnen van de verdoving wordt de doorbloeding in de weefsels snel hersteld, wat gunstig is voor de genezing van operatiewonden.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

In het geval van lokale anesthetica, en in tegenstelling tot wat er gebeurt bij de meeste geneesmiddelen, wordt juist het effect op de aanprikplaats nagestreefd. De diffusie van het product en de absorptie in het bloed zijn ongewenste fenomenen (behalve bij gebruik van lidocaïne voor de behandeling van het ritme). De absorptie in het bloed bepaalt de ernst van de algemene effecten die over het algemeen geen therapeutische maar toxische effecten zijn.

Absorptie in het bloed

Na injectie in de weefsels diffundeert lidocaïne in de omringende weefsels, waar het zich min of meer vestigt en daarnaast gaat het over in de bloedsomloop. De factoren die een beslissende rol spelen zijn de geïnjecteerde hoeveelheid, de aanprikplaats en de aanwezigheid van vaatvernauwende stoffen.

Rol van wat geïnjecteerd wordt

Hoeveelheid en concentratie

Het idee dat het gebruik van hoge concentraties leidt tot een sterkere absorptie in het bloed en dus tot een sterkere acute toxiciteit wordt tegenwoordig verworpen. Er zijn eigenlijk twee factoren die de diffusie van lidocaïne bepalen: het uitwisselingsoppervlak en de concentratiegradiënt. Als de concentratie van een bepaalde lidocaïnedosis wordt verhoogd, vermindert het geïnjecteerde volume en dus ook het uitwisselingsoppervlak, zodat het effect van de concentratieverhoging wordt uitgeschakeld door het kleinere uitwisselingsoppervlak. Alle kwantitatieve gegevens bevestigen eigenlijk dat bij een zelfde geïnjecteerde dosis, de hoge concentratie niet leidt tot hogere plasmaconcentraties.

Vaatvernauwende producten

Met adrenalineconcentraties van 1/80.000 daalt de plasmapijk van lidocaïne bij onderhuidse infiltraties met 50%. Bovendien verlengt de toevoeging van adrenaline de duur van de verdoving (duur van de blokkade van de geleiding) door de vertraging van de absorptie in het bloed.

Lokale anesthesie van de slijmvliezen

Er wordt beweerd dat het aanbrengen op een slijmvlies gelijkstaat aan een intraveneuze toediening. Dit idee is verkeerd. Bij injectie van 200 mg lidocaïne in de trachea, bedraagt de plasmaconcentratiepiek zo'n 3,5 µg/ml en deze is pas waar te nemen na 15 tot 20 minuten, zelfs 30 minuten.

Hieruit kan afgeleid worden dat een injectie van 36 mg lidocaïne bij tandheekkunde, dus een zes keer lagere hoeveelheid, niet kan leiden tot een plasmaconcentratie die hoger is dan 0,65 µg/ml.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Lidocaïne had geen nadelig effect op de vruchtbaarheid na continue onderhuidse toediening tot 250 mg/kg bij ratten. Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies naar adrenaline alleen gevonden.

Er is geen enkel toxicologisch of teratogeen effect waargenomen in embryotoxiciteitsstudies bij ratten die doses lidocaïne van 50 tot 500 mg/kg kregen toegediend. Er zijn bepaalde embryotoxische en teratogene effecten waargenomen bij dieren die alleen met adrenaline waren behandeld in doses die veel hoger waren dan de aanbevolen doses voor tandheelkundige ingrepen bij de mens.

Er is geen enkel genotoxisch effect waargenomen bij in-vitrostudies en in-vivostudies naar lidocaïne. De metaboliet van lidocaïne – 2,6-xylidine – kan in vivo genotoxiciteit induceren en blijkt een nasaal carcinogeen te zijn bij ratten. Aangezien de behandeling met lidocaïne/adrenaline in de tandheekkunde doorgaans slechts één dag wordt toegediend, is de ophoping van 2,6-xylidine weinig waarschijnlijk.

In-vitrostudies en in-vivostudies naar de genotoxiciteit van adrenaline hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd. De adrenaline in LIGNOSPAN levert evenwel geen risico op genotoxiciteit op in de klinische praktijk, gezien de zeer kleine hoeveelheid die wordt geïnjecteerd, de frequentie en de toedieningsweg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, kaliummetabisulfiet (E224), natriumedetaat, natriumhydroxide, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit type product sluit elke combinatie uit van deze anesthesische oplossing met enig ander injecteerbaar product.

6.3. Houdbaarheid

18 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Ter bescherming tegen licht bewaren.

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloose type I glazen gesiliconiseerd patroon van 1,8 ml, aan de basis afgesloten met een stop van natuurlijk of synthetisch gesiliconiseerd rubber en ter hoogte van de kop met een dichting van natuurlijk of synthetisch rubber.

Doos met 50 patronen - blisterverpakking met 10 patronen / doos met 5 blisterverpakkingen.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De spuiten en naalden die voor de injectie worden gebruikt, moeten altijd nieuw en steriel zijn om het risico op infectie (met name de overdracht van hepatitis) te vermijden.

Voor eenmalig gebruik. Alle niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Dit product mag niet worden gebruikt als het troebel of gekleurd is.

Zoals bij elk patroon moet het diafragma voor gebruik worden gedesinfecteerd. Het moet zorgvuldig gewist worden:

- ofwel met 70% ethylalcohol
- ofwel met zuiver 90% isopropylalcohol voor farmaceutisch gebruik.

De patronen mogen in geen enkele vloeistof ondergedompeld worden.

Meng de oplossing voor injectie niet in een zelfde spuit met andere producten.

Een aangebroken patroon met anesthesische oplossing mag nooit opnieuw gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

SEPTODONT NV-SA

Grondwetlaan 87 Avenue de la Constitution

B-1083 Brussel / Bruxelles / Brüssel

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

BE160352

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/02/1993

Datum van laatste verlenging: 25/07/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 07/2024