

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Xylocain adrenalin 10 mg/ml+5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller lidokainhydroklorid 10 mg och adrenalin 5 mikrogram.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natriumklorid 6 mg/ml

natriummetabisulfit 0,5 mg/ml

metylparahydroxibensoat (E218) 1 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infiltrationsanestesi, perifera nervblockader, terapeutiska och diagnostiska blockader, epiduralanestesi.

Xylocain adrenalin är avsett för vuxna och barn över 1 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Xylocain adrenalin ska endast användas av läkare med erfarenhet av regional-anestesi eller under dennes övervakning. Lägsta möjliga dos för adekvat anestesi ska eftersträvas.

Indikation	Dos (ml)	Dos (mg lidokainhydroklorid)
<i>Infiltrationsanestesi</i>	1-20 ml	10-200 mg
<i>Nervblockader</i>		
Interkostalblockad	3-5 ml	30-50 mg per segment
N. ischiadicus	10-40-ml	100-400 mg

N. pudendalis (på varje sida)	10-20 ml	100-200 mg
Paracervikalblockad (på varje sida)	10 ml	100 mg
Paravertebralanestesi	3-5 ml	30-50 mg per segment
Perifera nerver	3-40 ml	30-400 mg
Plexus brachialis-blockad	20-35 ml	200-350 mg
Retrobulbärblock	2-5 ml	20-50 mg
<i>Terapeutiska och diagnostiska blockader</i>		
Ganglion stellatum	5-10 ml	50-100 mg
Lumbal sympatikusblockad	5-20 ml	50-200 mg
<i>Epiduralanestesi</i>		
Lumbal anestesi	25-40 ml	250-400 mg
Thorakal anestesi	20-30 ml	200-300 mg
Sakral kirurgisk anestesi	40 ml	400 mg
Sakral obstetrisk anestesi	20-30 ml	200-300 mg

Högsta rekommenderade doser

Xylocain adrenalin 10 mg/ml + 5 mikrog/ml, 50 ml (500 mg lidokainhydroklorid)

Doserna reduceras till barn och patienter med nedsatt allmäntillstånd.

Xylocain adrenalin injektionsvätska, lösning, i förpackningar godkända för upprepad dosering, innehåller konserveringsmedlet metylparahydroxibensoat (metylparaben) och ska därför inte användas vid anestesi som administreras den intratekala, intracisternala eller intra- eller retrobulbära vägen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Lidokain ska inte användas vid epiduralanestesi till patienter med uttalad hypotension såsom vid kardiogen och hypovolemisk chock.

Överkänslighet för metyl- och/eller propylparahydroxibensoat (metyl-/propylparaben), eller för metaboliten paraaminobensoesyra (PABA).

Läkemedelsformuleringar av lidokain som innehåller parabener ska undvikas till patienter som är allergiska mot ester-lokalanestetika som även de har PABA som metabolit.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

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 oavsiktlig intravaskulär administrering.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av följande patientkategorier:

- Äldre, samt patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd
- Patienter med AV-block II eller III, eftersom lokalanestetika kan försämra myokardiets överledningsförmåga
- Patienter med allvarlig leversjukdom eller kraftigt sänkt njurfunktion
- Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t ex amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering övervägas, eftersom hjärteffekterna av lidokain och klass III antiarytmika kan vara additiva. (Se även 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner)

Vissa regionalanestesitekniker kan vara förknippade med allvarliga biverkningar enligt följande:

- Epiduralanestesi kan orsaka kardiovaskulär depression, speciellt vid samtidig hypovolemi. Försiktighet skall därför iaktas hos patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion.
- Retrobulbära injektioner kan i sällsynta fall nå det kraniala subaraknoidalrummet och orsaka t ex tillfällig blindhet, kardiovaskulär kollaps, apné och konvulsioner. Dessa symtom måste behandlas genast.
- Retro- och peribulbära injektioner med lokalanestetika medför en viss risk för kvarstående okulär muskeldysfunktion.
- Efter att produkten börjat marknadsföras har rapporter om kondrolys hos patienter som fått kontinuerlig infusion av lokalanestetika intraartikulärt rapporterats. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolys har involverat skulderleden. På grund av ett flertal bidragande orsaker och motsägelsefulla vetenskapliga data gällande verkningsmekanismen, så har orsakssambandet inte kunnat fastställas. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Xylocain.

Huvudsakliga orsaker är traumatiska nervskador och/eller lokala toxiska effekter på muskler och nerver av injicerat lokalanestetikum. 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.

- Oavsiktliga intravaskulära injektioner i huvud- och halsregionerna kan orsaka cerebrala symptom redan vid låga doser.

Epiduralanestesi kan leda till blodtrycksfall och bradykardi. Risken för sådana effekter kan reduceras tex genom injektion av en vasopressor. Blodtrycksfall ska behandlas omedelbart intravenöst med en sympatomimetika, som upprepas vid behov.

Adrenalinnehållande lösningar bör användas med försiktighet hos patienter med allvarlig eller obehandlad hypertension, dåligt kontrollerad tyreotoxikos, ischemisk hjärtsjukdom, AV-block, cerebrovaskulär insufficiens, framskriden diabetes och andra sjukdomstillstånd som kan förvärras av adrenalin. Försiktighet bör också tillämpas vid användning i perifera kroppsdelar såsom fingrar, eller kroppsdelar som av annan anledning har låg blodtillförsel. Vid administrering av stora doser bör risken för systemeffekter av adrenalin beaktas.

Fall av QTc-förlängning och torsade de pointes har rapporterats efter administrering av adrenalin till patienter med medfött (kongenitalt) långt QT-syndrom eller katekolaminerg polymorf ventrikulär takykardi.

Natriummetabisulfit kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Xylocain injektionsvätska är sannolikt porfyrogen och bör endast förskrivas till patienter med akut porfyri om mycket starka skäl föreligger. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör iaktas för alla patienter med porfyri.

Xylocain adrenalin injektionsvätska, lösning, i förpackningar godkända för upprepad dosering, innehåller konserveringsmedlet metylparahydroxibensoat (metylparaben) och ska därför inte användas vid anestesi som administreras den intratekala, intracisternala eller intra- eller retrobulbära vägen. Metylparahydroxibensoat kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i luftrören.

Xylocain adrenalin injektionsvätska, lösning innehåller 49,6 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 2,48 % av WHO's högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lidokain ska användas med försiktighet tillsammans med andra lokalanestetika eller klass IB antiarytmika, då de toxiska effekterna är additiva.

Specifika interaktionsstudier med lokalanestetika och antiarytmika klass III (t ex amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas. (Se även 4.4 Varningar och försiktighet).

Icke-selektiva beta-receptorblockerare

Icke-selektiva beta-receptorblockerare t ex propranolol förstärker adrenalinets pressoreffekt vilket kan leda till uttalad hypertension och bradykardi. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Inhalationsanestetika

Adrenalin kan vid injektion under narkos med halotan ge allvarliga hjärtarytmier. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Tricykliska antidepressiva

Adrenalinets pressoreffekt kan i kombination med tricykliska antidepressiva ge en utdragen blodtrycksstegring. I akuta försök med högdos adrenalin intravenöst har effekten visats förstärkas 2-3-faldigt.

En kombination av adrenalininnehållande lösningar och *oxytocinliknande* läkemedel av ergottyp kan ge en kraftig, ihållande blodtryckshöjning och eventuellt orsaka skador cerebrovasculärt och kardiellt.

Fentiazinderivat och *butyrofenonderivat* kan minska eller hämma adrenalinets pressoreffekt.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lidokain/adrenalin saknas.

Lidokain passerar placenta. 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 eller direkt eller indirekt fosterpåverkan. Riskerna för människa är dock inte fullständigt utredda.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter av lidokain och adrenalin på graviditet, embryo/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln (se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Vid tillfälligt bruk under graviditet och vid förlossning bedöms nyttan uppväga eventuella risker. Paracervikalblockad eller pudendusblockad med lidokain ökar risken för reaktioner som bradykardi/takykardi hos fostret. Fostrets hjärtfrekvens måste därför följas noggrant. Adrenalin kan minska det uterina blodflödet och uteruskontraktionen vid förlossning, särskilt efter intravenös injektion. Se även 5.2 Farmakokinetiska uppgifter.

Amning

Uppgift saknas om utsöndring av adrenalin i bröstmjölk. Lidokain utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Moderns behov av behandling med Xylocain Adrenalin och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Beroende på dos och administreringssätt kan lidokain ha en övergående effekt på rörelseförmåga och koordination.

4.8 Biverkningar

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

Mycket vanliga (>1/10)	<i>Magtarmkanalen:</i> Illamående. <i>Blodkärl:</i> Hypotension.
Vanliga (>1/100, <1/10)	<i>Hjärtat:</i> Bradykardi. <i>Blodkärl:</i> Hypertension.

	<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> Parestesi, yrsel. <i>Magtarmkanalen:</i> Kräkningar.
Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)	<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, cirkumoral parestesi, domningskänslor i tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetandeförlust, tremor, berusningskänsla, tinnitus, dysartri).
Sällsynta (>1/10 000, <1/1000)	<i>Immunsystemet:</i> Allergiska reaktioner, i allvarligaste fall anafylaktisk chock. <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> Neuropati, perifera nervskador, araknoidit. <i>Ögon:</i> Dubbelseende. <i>Hjärtat:</i> Hjärtstillestånd, hjärtarytmier <i>Andningsvägar, bröstkorg 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ofrivilliga 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.

Toxicitet:

Peroral administrering: Mindre än 50 mg tycks ej innebära risk för småbarn. 75 mg till 2-åring gav lindrig, 100 mg till 5 mån barn gav allvarlig, 300 + 300 mg inom 4 timmar till 3½-åring gav allvarlig till mycket allvarlig, 400–500 mg till 2-åring samt 1 g under 12 timmar till 1-åring gav mycket allvarlig intoxikation. 600 mg till vuxen gav lindrig, 2 g till vuxen gav måttlig intoxikation.

Parenteral administrering: 50 mg i.v. till 1 månad gammalt barn gav mycket allvarlig intoxikation. 200–400 mg infiltration till vuxen gav allvarlig, 500 mg till 80-åring och 1 g i.v. till vuxna gav mycket allvarlig intoxikation.

Topikal administrering: 8,6–17,2 mg/kg till småbarn gav vid applikation på brännskadad hud allvarlig intoxikation.

Symtom:

Först CNS-excitation, senare CNS- depression. Vid stora doser kan snabbt debuterande kramper vara första symtomet. Oro, yrsel, synsstörningar, periorala parestesier, illamående. Därefter ataxi, hörselförändringar, eufori, förvirring, talsvårigheter, blekhet, svettning, tremor, kramper, koma, andningsstillestånd. Arytmier, framförallt bradyarytmier, men vid stora doser även ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer, QRS-breddökning, AV-block. Hjärtsvikt, blodtrycksfall. (Methemoglobinemi beskriven i enstaka fall).

Behandling:

Kol vid peroral överdosering. (Kräkningsprovokation kan vara riskabel på grund av slemhinneanestesi och risk för kramper i tidigt skede. Om ventrikeltömning är befogat bör detta ske via sond och efter endotrakeal intubation). Vid kramper diazepam. Syrgas. Vid behov intubation och kontrollerad andning (eventuellt med hyperventilation). Vid bradykardi atropin. Vid cirkulationssvikt vätska i.v., dobutamin och eventuellt noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e minut), i svårare fall med ledning av hemodynamisk monitorering. Efedrin kan också provas. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika
ATC-kod: N01BB52

Xylocain adrenalin innehåller lidokain, som är ett lokalanestetikum av amidtyp, samt vasokonstriktorn adrenalin (epinefrin). Lidokain blockerar impulsledningen i nervfibrerna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet. Liknande effekter kan även ses på excitoriska membran i hjärna och hjärtmuskel. Lidokain har snabbt insättande effekt, hög anestesifrekvens och låg toxicitet. Lägre koncentrationer av lidokain ger mindre effekt på motornervfibrer. Tillsatsen av adrenalin kan förlänga effektdurationen och minska risken för toxiska symtom.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorptionshastigheten är beroende av dos, administreringsväg och genomblödningen vid injektionsstället. Interkostala blockader ger de högsta plasmakoncentrationerna (ca 1,5 mikrog/ml per 100 mg som injiceras), medan subkutana injektioner i buken ger de lägsta plasmakoncentrationerna (ca 0,5 mikrog/ml per 100 mg som injiceras). Adrenalin tillsatsen (5 mikrog/ml) sänker absorptionshastigheten och minskar den maximala plasmakoncentrationen med 20-50% beroende på injektionsställe. 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 epidurala rummet med halveringstider runt 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. Dealkylering till monoetylglycinoxylidid (MEGX) medieras både av CYP1A2 och CYP3A4. MEGX metaboliseras till 2,6-dimetylanilin och glycinoxylidid (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 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 ej kinetiken men kan öka ackumuleringen av metaboliter.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

I studier av embryo/fosterutveckling i råtta och kanin med dosering av lidokain under organogenesen sågs inga teratogena effekter. Embryotoxicitet sågs i kanin vid modertoxisk dos. Avkomman till råttor som behandlats med modertoxisk dos under sen dräktighet och laktation visade minskad postnatal överlevnad.

Vid mycket höga doser orsakade adrenalin missbildningar hos råtta. För övrigt saknas reproduktionstoxikologiska studier av adrenalin på djur.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Genotoxicitetsstudier av lidokain var negativa. Karcinogeniciteten av lidokain har inte studerats. Lidokains metabolit 2,6-dimetylanilin har genotoxisk potential in vitro. I en karcinogenicitetsstudie på råtta med exponering för 2,6-dimetylanilin in utero, postnatalt och under hela livstiden sågs tumörer i näshålan, underhuden och levern. Den kliniska relevansen av tumörfynden vid kortvarig/intermittent användning av lidokain är okänd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml injektionsvätska innehåller:

Natriumklorid 6 mg, natriummetabisulfit 0,5 mg, metylparahydroxibensoat (E218) 1 mg (konserveringsmedel), natriumhydroxid/saltsyra (till pH 3,3-5,0), vatten för injektionsvätskor till 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Alkalinisering kan medföra utfällning eftersom lidokain är svårlöslig vid pH över 6,5 (pH i lösningen är 3,3-5,0). Alkaliska lösningar kan dessutom orsaka en snabb nedbrytning av adrenalin.

6.3 Hållbarhet

2 år

Injektionsflaskan får användas i högst tre dagar efter att den öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas. Ljuskänsligt. Förvaras i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor, glas 5 x 20 ml

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

På grund av adrenalinets instabilitet bör produkten ej steriliseras.

Injektionsvätskor innehållande adrenalin ska hanteras så att längre tids kontakt med metall t ex i kanyler eller sprutor med metalldelar undviks. Metalljoner kan annars lösas ut, vilket kan medföra svullnad i injektionsområdet samt en snabbare nedbrytning av adrenalinet.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8318

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1968-10-25 / 2008-05-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-25