SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xylocaine 10 mg/ml oplossing voor injectie
Xylocaine 20 mg/ml oplossing voor injectie
Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline oplossing voor injectie
Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xylocaine 10 mg/ml: lidocaïnehydrochloride-monohydraat, overeenkomend met lidocaïne-hydrochloride-anhydraat 10 mg/ml
Xylocaine 20 mg/ml: lidocaïnehydrochloride-monohydraat, overeenkomend met lidocaïne-hydrochloride-anhydraat 20 mg/ml.

Hulpstoffen met bekend effect:
Polyamp®: natrium 2,36 mg/ml
Glazen injectieflacon: natrium 2,36 mg/ml en methylparahydroxybenzoaat 1 mg/ml.

Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline: lidocaïnehydrochloride-monohydraat, overeenkomend met lidocaïnehydrochloride-anhydraat 10 mg/ml en epinefrinewaterstoftartraat, overeenkomend met epinefrine 5 microgram/ml.
Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline: lidocaïnehydrochloride-monohydraat, overeenkomend met lidocaïnehydrochloride-anhydraat 20 mg/ml en epinefrinewaterstoftartraat, overeenkomend met epinefrine 5 microgram/ml.

Hulpstoffen met bekend effect : natrium 2,36 mg/ml, methylparahydroxybenzoaat 1 mg/ml en natriummetabisulfiet 0,5 mg/ml.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere kleurloze oplossing.

Voor Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml zijn de pH waarden pH 5,0 – 7,0.
Voor Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline en voor Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline zijn de pH waarden pH 3,3 – 5,0.
Voor Xylocaine 10 mg/ml is de osmolariteit 328 m osmol en voor Xylocaine 20 mg/ml is de osmolariteit 421 m osmol.
Voor Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline is de osmolariteit 280,5 m osmol en voor oor Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline is de osmolariteit 328 m osmol.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xylocaine 20 mg/ml, oplossing voor injectie en Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline, oplossing voor injectie:
voor lokale of regionale anesthesie (infiltratieanesthesie, geleidingsanesthesie, epidurale anesthesie en sympathische zenuwblokkade) bij volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar.

Xylocaine 10 mg/ml, oplossing voor injectie en Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline, oplossing voor injectie:
voor lokale of regionale anesthesie (infiltratieanesthesie, geleidingsanesthesie, epidurale anesthesie en sympathische zenuwblokkade) bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar
Dosering
De tabel kan gelden als leidraad voor volwassenen met een lichaamsgewicht van ca. 70 kg. De dosering dient te worden aangepast aan leeftijd, gewicht en conditie van de patiënt. De getallen geven de te verwachten doseringsmarge weer die nodig is. Voor de juiste blokkadetechniek bij patiëntspecifieke omstandigheden dienen te standaardhandboeken worden geraadpleegd.

De maximale dosering bedraagt voor oplossingen zonder adrenaline een hoeveelheid die overeenkomt met 200 mg lidocaïnehydrochloride, bij oplossingen met adrenaline kan tot maximaal 500 mg lidocaïnehydrochloride gedoseerd worden. De laagst benodigde dosering voor een adequate anesthesie dient te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Individuele verschillen in aanvang en duur van de verdoving komen voor. De duur van de verdoving kan worden verlengd met adrenalinebevattende oplossingen (zie onderstaande tabel, Aanbevolen dosering in ml).

N.B. Bij toepassing van grote volumes adrenalinebevattende oplossingen dient het risico op systemische effecten van adrenaline te worden overwogen.

Type blokkade	**Conc.**	**Dosering** met/zonder adrenaline		**Aanvang blokkade**	**Duur blokkade** uur	
	mg/ml	ml	mg	minuten	zonder adrenaline	met adrenaline
CHIRURGISCHE ANESTHESIE						
Lumbale epidurale blokkade [a)]	20	15-25	300-500	15-20	1,5-2	2-3
Thoracale epidurale blokkade [a)]	20	10-15	200-300	10-20	1,5-2	2-3
Caudaal epidurale blokkade [a)]	10 20	20-30 15-25	200-300 300-500	15-30 15-30	1-1,5 1,5-2	1-2 2-3
Intraveneuze blokkade [b)] (Bier's blok)	5	40-60	200-300	10-15	tot loslaten stuwband	niet aan-bevolen
Intra-articulaire blokkade	10	≤ 40	≤ 400	5-10	30-60 min na wash out	30-60 min na wash out
INFILTRATIE ANESTHESIE [c)]						
Infiltratie	10	≤ 40	≤ 400	1-2	2-3	3-4
Vingerblokkade	10	1-5	10-50	2-5	1,5-2	niet aan-bevolen
Intercostale blokkade (per zenuw) Niet meer dan 8 zenuwen tegelijk blokkeren	10	2-5	20-50	3-5	1-2	3-4
Retrobulbaire blokkade	20	4	80	3-5	1,5-2	niet aan-bevolen
Peribulbaire blokkade	10	10-15	100-150	3-5	1,5-2	niet aan-bevolen
Pudendus blokkade	10	10	100	5-10	1,5-2	2-3

Keel-, neus-, oorkunde (behalve tonsilectomieën)	20	1-10	10-200			
Tonsilectomieën (aan beide zijden)	10	10-15	100-150			
GROTE ZENUW BLOKKADEN						
Paracervicale blokkade (beide zijden)	10	10	100	3-5	1-1,5	2-2,5
Perifere zenuwblokkade	10 20	3-20 3-20	30-200 60-400			
Plexus brachialis blokkade	10	40-50	400-500	15-30	1,5-2	3-4
Subclavia blokkade	10	30-40	300-400	15-30	1,5-2	3-4
Nervus sciaticus blokkade	20	15-20	300-400	15-30	2-3	3-4
3 in 1 blok (nn. femoralis, obturatorius, lateralis cutaneus)	10	30-40	300-400	15-30	1,5-2	2-4
SYMPATISCHE ZENUW BLOKKADEN						
Ganglion stellatum blokkade	10	7,5-10	75-100			
Lumbale sympathicus blokkade	10	7,5-10	75-100			

a) De hoeveelheid wordt bepaald door het aantal te verdoven segmenten (2-3 ml per dermatoom); dosering inclusief testdosis
b) Laat de stuwband niet los binnen 20 minuten na injectie
c) Geen adrenaline bij anesthesie van vingers, tenen, neus, oren en penis.
Zie voor meer informatie rubriek 4.4.

Xylocaine oplossing voor injectie met methylparahydroxybenzoaat (methylparabeen) als conserveermiddel, dat wil zeggen de multi-dose flacons, dienen niet te worden gebruikt voor anesthesie via intrathecale-, intracisterne- of intra- of retrobulbaire toedieningsweg.

Kinderen van 1 tot 12 jaar
Dosering
In deze leeftijdscategorie is lidocaïnehydrochloride-anhydraat 10 mg/ml een meer geschikte concentratie.
De dosering dient berekend te worden op basis van het gewicht tot maximaal 5 mg/kg. Wanneer adrenaline aan de oplossing is toegevoegd kan maximaal 7 mg/kg worden gebruikt.
Bij obese kinderen dient de dosering te worden gebaseerd op het ideale lichaamsgewicht.
Xylocaine oplossing voor injectie met methylparahydroxybenzoaat (methylparabeen) als conserveermiddel, dat wil zeggen de multi-dose flacons, dienen niet te worden gebruikt voor anesthesie via intrathecale-, intracisterne- of intra- of retrobulbaire toedieningsweg.

Wijze van toediening
Uiterste zorg dient in acht genomen te worden ter voorkoming van een ongewilde intravasculaire injectie. Altijd dient zorgvuldig te worden geaspireerd. Voor een epidurale anesthesie wordt een testdosis van 3-5 ml kortwerkend lokaal anestheticum, bij voorkeur met adrenaline aanbevolen. Een intravasculaire injectie van adrenaline is namelijk snel herkenbaar door toename van de hartfrequentie. Een intrathecale injectie is herkenbaar door tekenen van een spinaal blok.
Mondeling contact met de patiënt en herhaalde controle van de hartfrequentie gedurende 5 minuten, volgend op de toediening van de testdosis, dient plaats te vinden. Voor de toediening van de volledige dosis dient opnieuw geaspireerd te worden. De volledige dosis dient **langzaam** ingespoten te worden, onder voortdurend mondeling contact met de patiënt.
Indien lichte toxische verschijnselen optreden, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

Voor chirurgische anesthesie (b.v. epidurale toediening) dient in het algemeen de hogere concentratie en dosering (hoger dan de concentratie en dosering voor postoperatieve pijnbestrijding) gebruikt te worden. **Gebruik echter zoveel mogelijk de minimaal effectieve concentratie en dosis en overschrijd de maximale dosis niet.**

Het volume van de gebruikte oplossing speelt een rol bij de grootte van het verspreidingsgebied van de anesthesie. Indien het wenselijk is een groter volume met een lagere concentratie toe te dienen, dan kan de

standaardoplossing worden verdund met een fysiologische zoutoplossing (NaCl 0,9%). Deze verdunning moet vlak voor de toediening worden bereid.

Het verdient de voorkeur de oplossing voor het inspuiten op lichaamstemperatuur te brengen omdat het injecteren van koude oplossingen pijnlijk is.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lidocaïne en andere lokale anesthetica van het amide-type, zoals prilocaïne, mepivacaïne en bupivacaïne of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor methyl- en/of propylparahydroxybenzoaat (methyl-/propylparabeen), of voor hun metaboliet para-aminobenzoëzuur (PABA). Bij patiënten die allergisch zijn voor locale anesthetica van het estertype of hun metaboliet PABA dienen formuleringen van lidocaïne die parabenen bevatten te worden vermeden. Xylocaineoplossingen voor injectie in Polyamp ampullen bevatten geen PABA.
- Overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese is een contra-indicatie voor het gebruik van adrenalinebevattende lokale anesthetica. Vooral astmapatiënten kunnen hierop reageren met bronchospasmen en anafylactische shock. Aan de adrenalinebevattende lokale anesthetica is natriummetabisulfiet toegevoegd als antioxidans.
- Het gebruik van adrenaline bij anesthesie van organen met eindarteriën zoals vingers, tenen, de neus, oren of penis dient te worden vermeden.
- Het gebruik van adrenaline dient ook te worden vermeden bij patiënten met hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes mellitus of hyperthyroïdie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen met betrekking tot speciale patiënten groepen
Om het risico van gevaarlijke bijwerkingen zoveel mogelijk te verminderen is speciale aandacht nodig bij de volgende groepen patiënten:

- Patiënten met een partieel of totaal AV-blok, omdat lokale anesthetica een vertragend effect op de geleiding kunnen hebben.
- Ouderen en patiënten in een slechte algehele conditie. Acidose of hypoxie bij de patiënt verhoogt het risico op en de ernst van toxische reacties van het centraal zenuwstelsel of het hartvaatstelsel (zie rubriek 4.9).
- Patiënten met ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie.
- Patiënten die worden behandeld met anti-aritmische medicatie klasse III (b.v. amiodaron) dienen onder toezicht te worden gehouden en ECG monitoring dient te worden overwogen omdat bijkomende effecten op het hart mogelijk zijn (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met acute porfyrie. Xylocaine oplossing voor injectie is waarschijnlijk porfyrinogeen en dient alleen op strikte indicatie te worden voorgeschreven aan patiënten met ernstige of dringende gevallen van acute porfyrie. Passende voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen bij alle patiënten met porfyrie.

N.B.! Regionale anesthesie is bij bovengenoemde patiënten vaak geïndiceerd. Het is niet aan te bevelen de aanbevolen dosering lidocaïne te verlagen, aangezien in dat geval de anesthesie onvoldoende zou kunnen zijn voor de te verrichten ingreep.

Het gebruik van lokale anesthetica in ontstoken gebied dient vermeden te worden.

Waarschuwingen met betrekking op de toedieningstechniek
Toediening van regionale of lokale anesthesie dient te geschieden in een voldoende uitgeruste en bemande ruimte. Medicatie en andere benodigdheden voor bewaking en reanimatie dienen onder handbereik te zijn. Tevens dient er rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van hypotensie en bradycardie bij een centraal blok.
Bij het zetten van een uitgebreid blok dient, alvorens het lokale anestheticum toe te passen, een intraveneuze lijn te worden ingebracht.

Uitvoerende artsen dienen vertrouwd te zijn met de te gebruiken technieken en dienen op de hoogte te zijn van de diagnostiek en behandeling van systemische toxiciteit en andere complicaties die zich bij het gebruik van lokale anesthetica kunnen voordoen (zie rubriek 4.9).

Bij sommige lokale anesthetische technieken zijn - onafhankelijk van het gebruikte lokale anestheticum - ernstige bijwerkingen beschreven.
Bijvoorbeeld:

- Een paracervicaal blok heeft meer weerslag op de foetus dan andere in de obstetrie gebruikte blokkades. De foetale hartactie dient bij paracervicale anesthesie te worden bewaakt, aangezien foetale bradycardie of tachycardie regelmatig is waargenomen en vergezeld kan gaan van foetale acidose en hypoxie. De potentiële ongewenste effecten van een paracervicaal blok dienen te worden afgezet tegen de voordelen.
- Bij retrobulbaire injectie kan het in zeldzame gevallen voorkomen dat het lokale anestheticum naar de subarachnoïdale ruimte lekt, waardoor reeds bij lage doseringen lokaal anestheticum toxische reacties kunnen optreden, met name tijdelijke blindheid, cardiovasculaire collaps, apneu, convulsies enz. Deze complicaties dienen onmiddellijk onderkend en behandeld te worden.
- Bij retro- en peribulbaire injecties van lokale anesthetica bestaat een klein risico op persisterende oculaire spierdysfunctie. Tot de primaire oorzaken behoren trauma en/of lokale toxische effecten op spier- en/of zenuwweefsel. De ernst van de weefselreactie is afhankelijk van de ernst van het trauma, de sterkte van de gebruikte injectievloeistof en van de tijdsduur waarbinnen het weefsel aan het lokale anestheticum blootgesteld was. Daarom wordt, bij alle lokale anesthetica, aanbevolen de laagste effectieve concentratie en dosering te kiezen. Vasoconstrictiva en andere toevoegingen kunnen weefselreacties versterken en dienen alleen op indicatie gebruikt te worden.
- Er dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van ernstige hypotensie en bradycardie bij een centrale blokkade, vooral bij hypovolemische patiënten. Dit risico kan worden beperkt door, voorafgaand aan de toediening van het anestheticum, de circulatie te vullen met een kristallijne of colloïdale oplossing. Hypotensie dient onmiddellijk te worden behandeld met intraveneuze toediening met sympathicomimetica. Indien nodig dient deze behandeling te worden herhaald.
- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van epidurale anesthesie bij patiënten met verminderde cardiovasculaire reserve, aangezien zij mogelijk minder goed in staat zijn de vertraging van de atrioventriculaire geleiding die door lidocaïne wordt veroorzaakt te compenseren.
- Een epidurale anesthesie kan tot hypotensie en bradycardie leiden. Hypotensie moet onmiddellijk behandeld worden met intraveneuze toediening van een sympathomimeticum, welke zo nodig herhaald kan worden.
- Met name injecties in het hoofd-hals-gebied kunnen onbedoeld intravasculair terecht komen, waardoor zelfs bij lage doses cerebrale toxiciteit kan optreden.
- Continue intra-articulaire infusie met lidocaine wordt afgeraden. Er zijn meldingen van chondrolyse bij patiënten die post-operatief een continu intra-articulair infuus met diverse lokale anesthetica van het amide-type kregen. De meerderheid van de gerapporteerde gevallen van chondrolyse had betrekking op het schoudergewricht. Hoewel de causaliteit van deze gevallen van chondrolyse onduidelijk was en er geen gevallen zijn gerapporteerd specifiek na infusie met lidocaine, wordt continue infusie in gewrichten afgeraden.

In zeldzame gevallen is hartstilstand beschreven zonder voorafgaande symptomen van het centraal zenuwstelsel. Deze hartstilstand was waarschijnlijk een symptoom van overdosering door ongewilde intravasculaire injectie (zie rubriek 4.9).

Waarschuwingen met betrekking op oplossing zonder adrenaline (ampul)
Dit middel bevat 47,2 mg natrium per ampul van 20 ml, overeenkomend met 2,36% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Waarschuwingen met betrekking op oplossing zonder adrenaline (glazen injectieflacon)
Dit middel bevat 47,2 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, overeenkomend met 2,36% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat als conserveermiddel. Kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen ademhalingsproblemen (bronchospasme).

Waarschuwingen met betrekking op oplossing met adrenaline
De adrenalinebevattende flacons bevatten natriummetabisulfiet. Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.
Dit middel bevat 47,2 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, overeenkomend met 2,36% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
Dit middel bevat methylparahydroxybenzoaat als conserveermiddel. Kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen ademhalingsproblemen (bronchospasme).

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van adrenalinebevattende oplossingen bij patiënten met ernstige of onbehandelde hypertensie, hyperthyroïdie, ischemische hartziekten, stoornissen in de atrioventriculaire geleiding, cerebrovasculaire insufficiëntie, diabetes of andere ziekten die kunnen verergeren als gevolg van de effecten van adrenaline. Adrenaline kan angineuze pijnen provoceren bij patiënten met angina pectoris.

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.

Overige waarschuwingen
Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokale anesthetica van het amide-type.
Xylocaine oplossing voor injectie met methylparahydroxybenzoaat (methylparabeen) als conserveermiddel, dat wil zeggen de multi-dose flacons, dienen niet te worden gebruikt voor anesthesie via intrathecale-, intracisterne- of intra- of retrobulbaire toedieningsweg.

Xylocaine oplossing voor injectie is niet goedgekeurd voor intrathecale toediening (subarachnoïdale anesthesie). Er zijn geïsoleerde gevallen van cauda equina-syndroom met persisterende paresthesie, darm- en urinewegdysfunctie, of paralyse van de lagere ledematen gemeld na intrathecale toediening van lidocaine en andere vergelijkbare middelen. De meeste van deze gevallen zijn geassocieerd met hyperbare lidocaineconcentraties of met langdurige intrathecale infusie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met lidocaïne
Cimetidine of bètablokkers kunnen het metabolisme van lidocaïne remmen. Het is te verwachten dat deze interactie alleen bij langdurig gebruik met hoge dosering lidocaïne klinisch relevant is.

Lidocaïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die tevens met andere locale anesthetica of met middelen met een vergelijkbare chemische structuur worden behandeld, zoals bepaalde anti-aritmica (bijvoorbeeld tocaïnide), aangezien de toxische effecten additief zijn (gevaar voor overdosering). Specifieke interactie studies met lidocaïne en klasse III anti-aritmica (bijvoorbeeld amiodaron) zijn niet gedaan, maar voorzichtigheid wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.4).

Interacties met adrenaline
Oplossingen met adrenaline dienen over het algemeen niet of met zorg aan patiënten, die tricyclische antidepressiva slikken te worden toegediend, omdat dit in een persisterende hypertensie kan resulteren.

Gelijktijdig gebruik van adrenaline bevattende oplossingen met andere vasopressoren of oxytocica van het ergometrine-type kan aanhoudende hypertensie of cerebrovasculaire- of cardiale accidenten veroorzaken.

Neuroleptica zoals fenothiazines kunnen de vasoconstrictieve werking van adrenaline verminderen of opheffen.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van adrenalinebevattende oplossingen bij patiënten die algehele anesthesie via inhalatie toegediend krijgen, zoals halothaan of enfluraan, aangezien dit aanleiding kan geven tot het optreden van ernstige aritmieën.

Niet-cardioselectieve bètablokkers, bijvoorbeeld propranolol, vergroten het 'pressor'-effect van adrenaline, waardoor een sterke hypertensie en bradycardie kan optreden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Xylocaine kan, voor zover bekend, zonder gevaar voor de vrucht overeenkomstig het voorschrift worden gebruikt in de zwangerschap.
Bij toepassing van Xylocaine tijdens de partus dient men er rekening mee te houden dat lidocaïne, evenals andere lokale anesthetica, de placenta passeert. Hoewel de lidocaïne-concentraties in het navelstrengbloed lager zijn dan de serumconcentraties bij de moeder, is de vrije lidocaïne-concentratie gelijk.
Foetale bijwerkingen, zoals foetale bradycardie, door locale anesthetica kunnen voorkomen bij paracervicale blokkades omdat hoge concentraties lokaal anestheticum de foetus kunnen bereiken.

Bij een epidurale toediening kan de toevoeging van adrenaline mogelijk de duur van de bevalling verlengen.

Borstvoeding
Lidocaïne wordt uitgescheiden in moedermelk. De concentraties in moedermelk zijn echter zo laag, dat bij therapeutische doseringen geen nadelige effecten voor het kind te verwachten zijn. Het is niet bekend of adrenaline wordt uitgescheiden in de moedermelk of niet, maar (nadelige) effecten voor het kind zijn onwaarschijnlijk, gezien de zeer lage dosering.

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

Lokale anesthetica kunnen tijdelijk de motoriek en alertheid verzwakken. Tevens kunnen ze een kleine invloed hebben op de mentale functies en coördinatie van de patiënt. Per geval dient de arts de mogelijke beïnvloeding bij de patiënt te beoordelen en de patiënt hierin te adviseren.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen
Bijwerkingen die worden veroorzaakt door het geneesmiddel als zodanig zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bijvoorbeeld bloeddrukdaling, bradycardie), bijwerkingen die direct worden veroorzaakt (bijvoorbeeld zenuwtrauma) en bijwerkingen die indirect worden veroorzaakt (bijvoorbeeld epiduraal abces) door de injectie.

De volgende bijwerkingen zijn vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100) en zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) gemeld:

Hartaandoeningen
Vaak: bradycardie.
Zelden: hartstilstand, hartritmestoornissen.

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: paresthesieën, duizeligheid.
Soms: signalen en symptomen van CNS toxiciteit (convulsies, peri-orale paresthesieën, gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, visusstoornissen, tremor, CNS depressie, tinnitus, dysarthrie en bewusteloosheid).
Zelden: neuropathie, perifere zenuwbeschadiging, arachnoïditis.

Oogaandoeningen
Zelden: dubbelzien.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zelden: ademhalingsdepressie.

Maagdarmstelaandoeningen
Vaak: misselijkheid, braken.

Bloedvataandoeningen
Vaak: hypotensie, hypertensie.

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: allergische reacties, anafylactische reactie/shock.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Na een onbedoelde intravasculaire injectie, zal het toxische effect binnen enkele seconden tot een paar minuten duidelijk zijn. Bij een lokaal toegediende overdosering treden de tekenen van toxiciteit verlaat op (15-60 minuten na injectie) als gevolg van de langzamere toename van de bloedconcentraties van het lokaal anestheticum (zie de rubrieken Acute systemische toxiciteit en Behandeling van acute toxiciteit).

Acute systemische toxiciteit
Systemische verschijnselen van toxiciteit kunnen zowel het centrale zenuwstelsel als het hartvaatstelsel betreffen. Dergelijke reacties worden voornamelijk veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van het lokaal anestheticum, die kunnen optreden als gevolg van (toevallige) intravasculaire injectie, overdosering of een uitzonderlijk snelle absorptie uit goed doorbloede gebieden (zie rubriek 4.4). Reacties op het centrale zenuwstelsel zijn voor alle lokaal anesthetica van het amide-type vergelijkbaar, terwijl reacties op het hart meer geneesmiddelspecifiek zijn, zowel in kwantitatief als kwalitatief opzicht. In het algemeen worden verschijnselen van cardiovasculaire toxiciteit voorafgegaan door verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, tenzij de patiënt een algehele anesthesie ondergaat of zwaar is gesedeerd met middelen als benzodiazepinen of barbituraten.

Toxiciteit van het **centraal zenuwstelsel** treedt geleidelijk op, waarbij de symptomen en verschijnselen geleidelijk in ernst toenemen. De eerste symptomen die worden waargenomen zijn doof gevoel rond de mond, verdoofd gevoel van de tong, licht gevoel in het hoofd, hyperacusis en tinnitus en visusstoornissen. Dysarthie, spiertrekkingen of tremoren zijn ernstiger en kunnen voorafgaan aan het optreden van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen dienen niet voor neurotisch gedrag te worden gehouden. Vervolgens kunnen bewusteloosheid en gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies volgen, variërend in tijdsduur van enkele seconden tot minuten.
Ten gevolge van toegenomen spieractiviteit en interferentie met de ademhaling treden hypoxie en hypercapnie snel op gedurende de convulsies. In ernstige gevallen kan apneu optreden. Acidose, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie nemen toe en versterken de toxische effecten van lokaal anesthetica. Herstel volgt op de redistributie van het lokaal anestheticum vanuit het centrale zenuwstelsel gevolgd door metabolisme en excretie. Herstel kan snel zijn, tenzij grote hoeveelheden zijn geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit duidt op ernstiger situaties en wordt in het algemeen vooraf gegaan door verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel. Prodromale symptomen van het centrale zenuwstelsel kunnen afwezig zijn bij sterk gesedeerde patiënten of patiënten onder algehele anesthesie. Hypotensie, bradycardie, aritmieën en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van lokaal anesthetica, maar in zeldzame gevallen trad hartstilstand op zonder prodromale effecten op het CZS.

Bij kinderen kunnen de eerste signalen van toxiciteit van het CZS moeilijk worden waargenomen als zij tijdens de blokkade onder algehele narcose zijn.

Behandeling van acute toxiciteit
Als verschijnselen van acute toxiciteit optreden, dient de injectie van het lokaal anestheticum onmiddellijk te worden gestaakt en de verschijnselen op het CZS (convulsies en depressie van het CZS) dienen direct te

worden behandeld met ondersteuning van de ademhaling, het toedienen van zuurstof en het toedienen van anticonvulsiva.

In geval van een circulatoir arrest dient onmiddellijk cardiopulmonale resuscitatie te worden toegepast. Optimale oxygenatie, ventilatie, ondersteuning van de circulatie en behandeling van de acidose zijn van vitaal belang.

In geval van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) dient een geschikte behandeling met intraveneuze toediening van vocht, vasopressor en/of inotrope middelen te worden overwogen. Kinderen dienen doses te krijgen die in verhouding staan tot hun leeftijd en gewicht.

Als hartstilstand optreedt, is voor het succes van de behandeling langdurige reanimatie vereist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica, ATC-code: N01B B02/ N01B B52.

Lidocaïne is een lokaal anestheticum van het amide-type met snel intredende werking en gemiddelde werkingsduur. De 20 mg/ml oplossing zal, wanneer epiduraal toegediend, een 1½ - 2 uur durende werking geven en tot 5 uur bij perifere zenuwblokkades. De 10 mg/ml oplossing heeft minder werking op motorische zenuwen en de duur van de werking is korter.

Aanvang en duur van de lokaal anesthetische werking van lidocaïne zijn afhankelijk van de plaats van toediening en de dosering. De aanwezigheid van adrenaline kan de werkingsduur voor infiltratie en perifere zenuwblokkade verlengen, maar het heeft een minder uitgesproken effect op epiduraal blokkades.
Zoals andere lokaal anesthetica veroorzaakt lidocaïne een reversibele blokkade van de impulsgeleiding langs de zenuwbanen door vermindering van de permeabiliteit voor natrium-ionen van de membraan van de zenuwcel. De natriumkanalen van het zenuwcelmembraan worden gezien als een receptor voor lokaal anesthetische moleculen. Als gevolg hiervan wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel vindt plaats bij een lagere plasmaconcentratie van lidocaïne dan cardiale toxiciteit. Daarom zullen in het geval van overdosering eerst symptomen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel optreden voordat symptomen van cardiale toxiciteit optreden.

Effecten van systemisch circulerende lokale anesthetica op het hart kunnen omvatten; een vertraging van de prikkel drempel en geleiding, negatieve inotropie, negatieve chronotropie en hypotensie. Deze effecten kunnen in zeldzame gevallen leiden tot hartstilstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De plasmaconcentratie van lidocaïne hangt af van de dosering, de toedieningsweg en de mate van vascularisatie van de injectieplaats. Toevoeging van adrenaline vertraagt de absorptie van lidocaïne, hoewel dit afhankelijk is van de injectieplaats. Door toevoeging van 5 microgram/ml adrenaline worden, bij subcutane injectie, piek-plasmaconcentraties van lidocaïne met 50% verlaagd, door epidurale injectie met 30% en bij intercostaal blok met 20%. Door toevoeging van adrenaline wordt de duur van de anesthesie verlengd. De werking van Xylocaine treedt in binnen 3-17 minuten na toediening. Naar gelang de grootte van de zenuwblokkade houdt de werking ca. 1-2 uur (kleine zenuwblokkades en epidurale anesthesie) of 3-4 uur (grote zenuwblokkades) aan.

Lidocaïne vertoont een complete en bifasische absorptie vanuit de epidurale ruimte met halfwaardetijden in de orde van grootte van respectievelijk 9,3 en 82 minuten. De langzame absorptie is snelheidsbepalend voor de eliminatie van lidocaïne. Dit verklaart waarom de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na epidurale toediening

langer is dan na een intraveneuze toediening. Absorptie van lidocaïne vanuit de subarachnoïdale ruimte is monofasisch met een halfwaardetijd van 71 minuten.

Distributie
Normaal is ongeveer 65% lidocaïne gebonden aan plasma-eiwitten. Lokale anesthetica van het amide-type zijn voornamelijk gebonden aan alfa-1-glycoproteïnezuur (AAG) en ook aan albumine. Bij neonaten zijn de AAG spiegels laag, en de vrije, biologisch actieve, fractie van lidocaïne is relatief hoog bij neonaten.

Lidocaïne passeert de bloedhersenbarrière en placenta, waarschijnlijk ten gevolge van passieve diffusie.

Eliminatie
De lidocaïneklaring uit het plasma is 0,95 liter per minuut. Lidocaïneklaring vindt voornamelijk plaats door metabolisering door de lever en is afhankelijk van zowel circulatie van de lever als de activiteit van de metaboliserende enzymen. De extractie ratio van de lever is 65%. Ongeveer 90% van de toegediende dosis lidocaïne wordt uitgescheiden door de nieren in de vorm van metabolieten, slechts 10% wordt onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste metabolieten, mono-ethylglycinexylidide en glycinexylidide zijn eveneens farmacologisch actief.

De plasmahalfwaardetijd van lidocaïne is 0,5-2 uur, van glycinexylidide ongeveer 10 uur en die van mono-ethylglycinexylidide 2 uur. Bij intraveneuze infusie langer dan 24 uur kan de lidocaïneklaring afnemen zodat verlaging van de infusiesnelheid noodzakelijk kan zijn.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
De terminale halfwaardetijd van lidocaïne bij neonaten (3,2 uur) is ongeveer twee maal zo lang als bij volwassenen, terwijl klaring vergelijkbaar is (10,2 ml/min kg).

Lidocaïne passeert gemakkelijk de placenta, waardoor een evenwicht van vrij geneesmiddel zal ontstaan. De graad van plasmabinding is in de foetus lager dan bij de moeder, wat kan resulteren in lagere totale plasmaconcentraties in de foetus dan in de moeder.

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis kan de halfwaardetijd met een factor 2 of meer toenemen.
Nierfunctiestoornissen hebben geen invloed op de farmacokinetiek van lidocaïne, maar kunnen wel aanleiding geven tot accumulatie van metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteitsstudies met lidocaïne lieten negatieve resultaten zien. In vitro studies met hoge, bijna toxische doseringen van de actieve metaboliet 2,6-xylidine (2,6-dimethylanilline) (die voorkomt bij mensen en ratten), laten zien dat deze metaboliet van lidocaïne mogelijk mutagene effecten heeft na verdere metabolisering.
In een lange termijn carcinogeniteitsstudie bij ratten, met zeer hoge doseringen van 2,6-dimethylanilline, zijn vooral in de neusholte goedaardige en kwaadaardige tumoren waargenomen. Daarbij dient te worden opgemerkt dat dit test model zeer gevoelig is. Bij normaal klinisch gebruik van lidocaïne wordt dit resultaat niet verwacht omdat er dan sprake is van kortdurend gebruik.
Dierstudies lieten geen bewijs zien van teratogene effecten of andere bijwerkingen op de groei van nakomelingen door prenatale behandeling met lidocaïne. Foetale blootstelling aan hoge doseringen lidocaïne hebben echter effect op de doorbloeding van de uterus en veroorzaakten foetale convulsies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplossingen zonder adrenaline
Polyamp®:

Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml :	natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH instelling) en water voor injectie.
Glazen injectieflacon:	
Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml :	natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH instelling), methylparahydroxybenzoaat (E218; conserveringsmiddel) en water voor injectie
Oplossingen met adrenaline:	
Glazen injectieflacon:	
Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline en Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline:	natriumchloride, methylparahydroxybenzoaat (E218; conserveringsmiddel), natriummetabisulfiet (E223) en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De oplosbaarheid van lidocaïne bij pH > 6,5 is beperkt. Hier dient rekening mee te worden gehouden wanneer alkalische oplossingen, zoals carbonaten, worden toegevoegd, aangezien dan precipitatie kan optreden.
Toevoeging van alkalische oplossingen aan adrenalinebevattende oplossingen veroorzaakt snelle ontleding van de adrenaline.
De geneesmiddelen mogen niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Oplossingen zonder adrenaline
Polyamp®
Xylocaine 10 mg/ml : 2 jaar
Xylocaine 20 mg/ml : 3 jaar

Glazen injectieflacon
Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml : 3 jaar. Na opening nog maximaal 3 dagen houdbaar bij 20-23 °C*.

Oplossingen met adrenaline
Glazen injectieflacon
Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline en
Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline: 2 jaar. Na opening nog maximaal 3 dagen houdbaar bij 20-23 °C *.

* Voor de glazen injectieflacons geldt:

Het aangeprikte product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 3 dagen bij 20-23 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na openen te worden gebruikt. Indien het geopende product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening. Normaliter is de termijn in dit laatste geval niet langer dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij openen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Oplossingen zonder adrenaline
Polyamp®
Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml : Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Glazen injectieflacon
Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml : Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Oplossingen met adrenaline
Glazen injectieflacon
Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline en
Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline : Bewaren in de koelkast (2ºC – 8ºC).
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossingen zonder adrenaline
Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml: glazen injectieflacon met rubberen stop (broombutyl) à 20 ml en polyethyleen ampul (Polyamp®) à 5 en 20 ml

Oplossingen met adrenaline
Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline en
Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline: glazen injectieflacon met rubberen stop (broombutyl) à 20 ml

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemeen
Hersterilisatie van Xylocaine wordt niet aanbevolen. NB: Xylocaine in Polyamp mogen niet opnieuw gesteriliseerd worden, vanwege de eigenschappen van het materiaal in het plastic.

Xylocaine met adrenaline mag niet gesteriliseerd worden, omdat adrenaline niet stabiel is bij verhitting.

Men dient adequate voorzorgsmaatregelen te treffen om langdurig contact tussen het lokaal anestheticum met adrenaline (lage pH) en metalen (bijv. van naalden of met delen van spuiten) te voorkomen, omdat metaalionen, koperionen in het bijzonder, in de oplossing aanleiding kunnen geven tot ernstige lokale irritatie (zwelling, oedeem) op de injectieplaats en versnellen de afbraak van adrenaline.

Richtlijnen voor het gebruik van Polyamp®, plastic ampullen
De Polyamp ampullen bevatten geen conserveringsmiddel en zijn bedoeld voor éénmalig gebruik. Een eventueel restant dient te worden vernietigd.

Polyamp, plastic ampullen zijn gemaakt van polyethyleen. Bij verbranding, na gebruik, ontstaan geen schadelijke stoffen.

Overige richtlijnen voor het gebruik van Polyamp®:
- niet autoclaveren;
- niet steriliseren met ethyleenoxide of met alfa- of bèta-straling;
- de polyethyleen ampullen niet langdurig laten staan in desinfecterende oplossingen zoals alcohol of chloorhexidine;
- de polyethyleen ampullen kunnen, indien nodig, worden afgenomen met een desinfectans.

Richtlijnen voor het gebruik van glazen injectieflacons
Er is bestaat een groter risico op microbiologische verontreinigingen voor de multi-dose flacons dan voor de flacons bestemd voor eenmalig gebruik. Om deze reden genieten de flacons voor eenmalig gebruik de voorkeur.

Wanneer multi-dose flacons worden gebruikt, dienen de volgende voorzorgsmaatregelen te worden genomen om microbiologische verontreiniging te voorkomen:
- gebruik van eenmalig te gebruiken injectie materiaal;

- gebruik van een steriele naald en spuit voor elke insertie in de flacon;
- voorkom de introductie van verontreinigd materiaal of vloeistof in een multi-dose flacon.

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. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Xylocaine 10 mg/ml :	RVG 07828
Xylocaine 20 mg/ml :	RVG 07829
Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline :	RVG 30237
Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline :	RVG 30238

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml:	16 juli 1986
Xylocaine 10 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline en Xylocaine 20 mg/ml + 5 microgram/ml adrenaline:	21 februari 2007

Datum van laatste verlenging:

Xylocaine 10 mg/ml en Xylocaine 20 mg/ml:	16 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 : 25 juni 2026