

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xylocaine 100 mg/ml Spray, spray

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xylocaine 100 mg/ml Spray bevat 100 mg lidocaïne per mililiter.

Eén verstuiving bevat 10 mg lidocaïnebase.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Xylocaine 100 mg/ml Spray is een heldere of bijna heldere, licht roze of geel gekleurde vloeistof met een geur van alcohol, menthol en bananen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alle gevallen waarin een snelle en betrouwbare verdoving van het slijmvlies is vereist, vooral bij ingrepen in de keel-, neus- en oorheelkunde, in de verloskunde, in de mondchirurgie en in de traumatologie.

Xylocaine 100 mg/ml Spray kan eveneens profylactisch en therapeutisch worden toegepast bij met pijn, branderigheid, jeuk en andere onaangename sensaties gepaard gaande aandoeningen van huid en slijmvliesen.

- In de keel-, neus- en oorheelkunde: Anesthesie van het neusslijmvlies (bv. punctie van de sinus maxillaris), en van de farynx (ter onderdrukking van de worgreflex bij het inbrengen van instrumenten).
- In de verloskunde: Ter vervanging van de narcose in de laatste fase van de baring en bij het hechten van rupturen en episiotomie-wonden.
- In de tandheelkunde: Anesthesie van het mondslijmvlies voorafgaande aan injecties, verwijdering van tandsteen en incisie van kleine abscessen; anesthesie van het keelslijmvlies ter onderdrukking van de worgreflex bij het nemen van intraorale afdrukken of röntgenfoto's.
- Tijdens narcose: Ter voorkoming van hoesten van de patiënt na intubatie onder oppervlakkige narcose, laryngoscopie, bronchoscopie en oesophagusscopie.

Xylocaine 100 mg/ml Spray is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Xylocaine spray is bestemd voor toepassing op slijmvliesen. Oppervlakte anesthesie van het slijmvlies treedt binnen 1-3 minuten op, afhankelijk van het toedieningsgebied en houdt naar verwachting ongeveer 10-15 minuten aan.

Zoals bij alle lokale anesthetica dient de minimale effectieve dosis te worden gebruikt om de kans op mogelijke bijwerkingen te minimaliseren. Het aantal toe te passen verstuivingen is afhankelijk van het te verdoven gebied.

De hiernavolgende doseringsaanbevelingen dienen als handreiking. De ervaring van de arts en kennis van de fysieke toestand van de patiënt zijn belangrijk bij het berekenen van de vereiste dosering. Elke verstuiwing uit de pomp levert 10 mg Xylocaine base.

Het is niet noodzakelijk om het te verdoven gebied voor de toediening te drogen.

Xylocaine 100 mg/ml Spray dient niet te worden aangebracht op de manchetten van endotracheale tubes die van plastic zijn gemaakt (zie ook rubriek 4.4).

Toedieningsgebied	Aanbevolen dosering (mg)	Maximum dosering voor korte¹ ingrepen (mg)	Maximum dosering voor langdurige² ingrepen (mg)
Anesthesie van het neusslijmvlies	20 - 60	500	600
Mondholte en tandheelkunde	20 – 200	500	600
Orofarynx (bv. gastrointestinale endoscopie)	20 – 200	500	600
Intubatie in de luchtwegen (bv. laryngo-, tracheo- en bronchoscopie)	50 – 400	400	600
Ingrepen in de larynx, trachea en bronchi	50 – 200	200 ³	400
Verloskunde en gynaecologie	50 – 200	400	600

Ook de maximale dosis varieert met de plaats van toediening aangezien de absorptie van lidocaïne afhankelijk is van het toedieningsgebied en in het bijzonder hoger is in de trachea en bronchi (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

Ouderen

Doseringen bij verzwakte of oudere patiënten moeten in overeenstemming zijn met hun fysieke conditie.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 12 jaar

Kinderen vanaf 12 jaar die minder dan 25 kg wegen, moeten gedoseerd worden in overeenstemming zijn met hun gewicht en fysieke conditie.

¹ Bij korte ingrepen wordt het geneesmiddel voor minder dan een minuut gegeven

² Bij langdurige ingrepen wordt meer dan 5 minuten toegediend

³ Bij beademing dient de dosering verlaagd te worden

Kinderen 2 tot 12 jaar

De maximale dosis voor kinderen dient te worden berekend op basis van mg/kg lichaamsgewicht. Bij toepassing van Xylocaine 100 mg/ml Spray in de larynx en de trachea bedraagt de maximale dosis 3 mg/kg, en bij toepassing in de neus, mond, orofarynx mag een dosis van 4 – 5 mg/kg niet worden overschreden.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Voor neonaten en baby's jonger dan 2 jaar worden minder geconcentreerde lidocaïne-oplossingen aanbevolen.

Wijze van toediening

Zie rubriek 6.6. voor gebruiksaanwijzing en instructies m.b.t. het doseringsventiel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, lidocaïne, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide-type, zoals bupivacaïne, mepivacaïne en prilocaïne.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die met anti-arritmica klasse III worden behandeld (bijv. amiodaron) dienen onder streng toezicht te worden gehouden en ECG-bewaking moet overwogen worden, omdat additieve effecten op het hart kunnen optreden.

Hoge doseringen of korte intervallen tussen doseringen kunnen leiden tot hoge plasmaconcentraties en eventueel tot ernstige bijwerkingen. Absorptie vanuit wondoppervlakten en slijmvliezen is relatief hoog, met name in de bronchiaalboom. Toediening in deze gebieden kan daarom leiden tot snelstijgende of te hoge plasmaconcentraties, met een verhoogd risico op toxische effecten, zoals convulsies. Lidocaïne spray moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met beschadigde slijmvliezen en/of ontstekingen in het gebied waar de spray wordt toegepast. Toepassing op beschadigde slijmvliezen leidt tot verhoogde systemische absorptie. Bij de behandeling van ernstige bijwerkingen kunnen reanimatie-apparatuur, zuurstof en andere levensreddende geneesmiddelen nodig zijn (zie rubriek 4.9). Rekening dient te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van larynxoedeem.

Bij patiënten onder algehele anesthesie kunnen hogere plasmaconcentraties optreden dan bij patiënten die spontaan ademen. Patiënten die bij bewustzijn zijn slikken een groter deel van de dosis door, dat daarna onderhevig is aan een aanzienlijk first-pass metabolisme in de lever na absorptie vanuit de darm. Het gebruik van lokale anesthetica in de mondkeelholte kan het slikproces beïnvloeden en derhalve het risico van aspiratie vergroten.

Verdoving van de tong of het mondslimvlies kan het risico op bijtewonden vergroten. Om dit risico te beperken dient men niet te eten totdat het anesthetisch effect aan het verminderen is.

Als de gebruikte dosering of de plaats van toediening waarschijnlijk zou kunnen leiden tot hoge bloedspiegels van lidocaïne, dan moet, evenals bij andere lokaal anesthetica, de nodige voorzichtigheid worden betracht bij:

- oudere patiënten en patiënten in een slechte algemene conditie,
- patiënten in een ernstige shocktoestand,
- epilepsie,
- patiënten met cardiovasculaire problemen en hartfalen,
- patiënten met cardiale geleidingsstoornissen (met name partieel of compleet AV-blok),
- bradycardie,
- patiënten met ernstig gestoorde leverfunctie,
- patiënten met ernstig gestoorde nierfunctiestoornissen.

Xylocaine 100 mg/ml Spray dient niet te worden aangebracht op de manchetten van endotracheale tubes (ETT) die van plastic zijn gemaakt. Als lidocaïnebase in contact komt met het PVC of met niet-PVC van de

manchetten van endotracheale tubes, kan het de manchet beschadigen. Deze beschadigingen worden omschreven als kleine gaatjes die lekkage kunnen veroorzaken, waardoor de druk in de manchet lager kan worden.

Xylocaine 100 mg/ml Spray mag niet in het oog worden verstoven. Indien de vloeistof per ongeluk in een oog komt moet men onmiddellijk het oog spoelen met water of een 0,9% natriumchloride oplossing.

Xylocaine 100 mg/ml Spray is mogelijk porfyriogeen, alvorens patiënten die lijden aan porfyrie te behandelen met de spray moet dus eerst een goede afweging worden gemaakt of de voordelen opwegen tegen de nadelen. Voor alle porfyrie patiënten dienen de benodigde voorzorgsmaatregelen te worden getroffen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lidocaïne dient met terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten die ook andere lokaal anesthetica gebruiken of andere middelen die structureel verwant zijn aan lokaal anesthetica van het amidetype. Voorbeelden hiervan zijn anti-arritmica als mexiteline of tocaïnide. Aangezien de systemisch, toxische effecten additief zijn bestaat er een gevaar voor overdosering.

Er zijn geen specifieke interactiestudies met lidocaïne en klasse III anti-arritmica (zoals amiodaron) uitgevoerd, maar voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het behandelen van patiënten (zie ook rubriek 4.4).

Als lidocaïne gedurende een langere periode bij herhaling in hoge doses wordt toegepast, zouden geneesmiddelen die de klaring van lidocaïne verminderen, zoals cimetidine of beta-blokkers, in principe kunnen leiden tot een klinisch relevante stijging van de plasma spiegels. Dit is niet te verwachten bij kortdurende toepassing van Xylocaine 100 mg/ml spray in de aanbevolen dosering.

Factoren als acidose en het gebruik van CZS stimulantia en onderdrukkende middelen op het CZS, beïnvloeden de CZS-spiegels van lidocaïne die nodig zijn om een openlijk systemisch effect teweeg te brengen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over lokaal gebruik van lidocaine tijdens een groot aantal zwangerschappen bij de mens geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten. Lidocaine passeert de placenta, echter het wordt bij lokale toediening slechts in beperkte mate systemisch geabsorbeerd.

Experimenteel onderzoek in dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Xylocaine 100 mg/ml spray kan zonder bezwaar volgens het voorschrift tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Lidocaine gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Gezien de beperkte systemische absorptie en daardoor zeer lage blootstelling aan lidocaine van de pasgeborene kan Xylocaine 100 mg/ml spray tijdens borstvoeding worden gebruikt.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Afhankelijk van de dosering kunnen lokaal anesthetica een gering effect op de mentale functies hebben en kunnen zij tijdelijk de motoriek en coördinatie beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking*
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	overgevoeligheidsreactie
	Niet bekend	anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	stemverlies
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	heesheid, keelpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	irritatie op de applicatieplaats

*Lidocaïne kan acute systemische toxische effecten geven als te hoge plasmaconcentraties optreden ten gevolge te snelle absorptie, bijvoorbeeld bij toepassing beneden de stembanden of bij grove overdosering (zie rubriek 4.9 en 5.2).

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

Symptomen

Indien symptomen van systemische toxiciteit optreden, zijn de verschijnselen van dezelfde aard als die welke optreden na toediening van lokaal anesthetica via andere toedieningswegen.

Overdosering kan zich uiten als een voorbijgaande prikkeling van het centrale zenuwstelsel met als vroege symptomen: gapen, rusteloosheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, dysartrie, ataxie, gehoor- en visusstoornissen. Bij matige intoxicatie kunnen tevens spiertrekkingen en convulsies ontstaan. Dit kan worden gevolgd door bewustzijnsdaling, ademhalingsdepressie en coma. Bij zeer ernstige intoxicatie kunnen, als gevolg van verminderde contractiliteit van het myocard en vertraagde prikkelgeleiding, hypotensie en cardiovasculaire collaps verwacht worden, gevolgd door compleet hartblok en hartstilstand.

Behandeling van acute toxiciteit

De behandeling zal symptomatisch zijn. Convulsies kunnen met diazepam behandeld worden. Beademing bij ademhalingsdepressie. Hypotensie kan worden behandeld door toediening van vocht en dopamine. Bij asystolie adrenaline toedienen en zo nodig een pacemaker inbrengen.

Bij hartstilstand dient onmiddellijk cardiopulmonale reanimatie te worden toegepast. Optimale zuurstofvoorziening, beademing en ondersteuning van de bloedsomloop alsmede behandeling van acidose zijn van vitaal belang.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokaal anestetica, ATC-code: N01BB02.

Locale anesthesie wordt gedefiniëerd als het verlies van de tastzin of het gevoel dat beperkt is tot een bepaald deel van het lichaam. Alle lokaal anestetica hebben dezelfde werkingsduur. Om effectief te kunnen zijn, blokkeren zij de voortgang van impulsen langs de zenuwbanen. Deze impulsen worden getransporteerd door snelle depolarisatie en repolarisatie binnen de zenuwaxonen. Deze veranderingen in polariteit zijn het gevolg van passage van natrium- en kaliumionen dwars door de zenuwcelmembraan, door de ionische kanalen in de membraan. De werking van lokaal anestetica berust op het verhinderen van de inwaartse beweging van natrium-ionen die depolarisatie initiëren, waardoor de zenuwbaan geen impulsen kan voortgeleiden. Het werkingsmechanisme van lokaal anestetica is niet volledig bekend, maar een mogelijke verklaring is dat de vet-oplosbare base door de lipide-membraan gaat, de cel in. In de cel wordt een deel van het geneesmiddel weer geïoniseerd. Deze ionen komen in de natriumkanalen en verhinderen de influx van natriumionen en daarmee de impulsgeleiding.

Naast het lokaal anestetisch effect, heeft lidocaïne antibacteriële en antivirale eigenschappen in concentraties boven 0,5 – 2%, afhankelijk van de species. In concentraties van 1 – 4% induceert lidocaïne een concentratie-afhankelijke remming op de groei van een variëteit aan pathogenen die gewoonlijk in wondinfecties voorkomen, zoals *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Stafylococcus aureus*. Bij Gram-negatieve organismen is de grootste gevoeligheid aangetoond. In concentraties van 2 – 4% remt lidocaïne de groei van een aantal ziekenhuis isolaten van methicilline-resistente *S. aureus* en vancomycine-resistente enterococconen.

Xylocaine 100 mg/ml Spray verschaft direct een krachtige oppervlakte-anesthesie. De werking van Xylocaine 100 mg/ml Spray op slijmvliezen treedt in binnen 1-3 minuten na toediening, afhankelijk van de plaats van toediening. De werking houdt ongeveer 10-15 minuten aan (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De snelheid en mate van absorptie van lidocaïne na lokale toediening op slijmvliezen is afhankelijk van de concentratie en de totale toegediende dosering, de plaats van toediening en de duur van de toediening. In het algemeen is de absorptiesnelheid na lokale toediening het grootst na intratracheale of bronchiale toediening. Dergelijke toedieningen kunnen daarom tot snel stijgende of excessief hoge plasmaconcentraties leiden, met een toegenomen kans op toxische symptomen, als convulsies. Lidocaïne wordt eveneens snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal, alhoewel weinig van het middel in de circulatie terecht komt vanwege het first-pass effect in de lever.

Distributie

Normaal is ongeveer 65% lidocaïne gebonden aan plasma-eiwitten. Lokale anestetica 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 lidocaine is relatief hoog bij neonaten.

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

Biotransformatie

Lidocaïne wordt voornamelijk via het levermetabolisme geëlimineerd. Bij de mens wordt het voornamelijk gemetaboliseerd door middel van N-dealkylering tot monoethylglycine xylidide (MEGX), gevolgd door hydrolyse tot 2,6-xylidine en hydroxylering tot 4-hydroxy-2,6-xylidine. MEGX kan ook verder gemetaboliseerd worden door middel van N-dealkylering tot glycinexylidide (GX). De farmacologisch/toxicologische werking van MEGX en GX zijn vergelijkbaar met, maar minder sterk dan die

van lidocaïne. GX heeft een langere halfwaardetijd (ongeveer 10 uur) dan lidocaïne en het kan accumuleren bij langdurige toediening.

Ongeveer 90% van het toegediende lidocaïne wordt uitgescheiden in de vorm van verschillende metabolieten en minder dan 100 mg/ml wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Ongeveer 70-80% van de dosis wordt met de urine uitgescheiden in de vorm van de voornaamste metaboliet een conjugaat van 4-hydroxy-2,6-xylidine.

Eliminatie

Bij gezonde volwassenen bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van een intraveneuze bolusinjectie lidocaïne 1,5 – 2 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van glycinexylidide is ongeveer 10 uur en die van mono-ethyl-glycinexylidide 2 uur.

Farmacokinetiek in bijzondere patiënten groepen

Gezien de hoge snelheid waarmee lidocaïne wordt gemetaboliseerd kan de kinetiek van lidocaïne worden beïnvloed door iedere toestand die effect heeft op de leverfunctie. 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

Ongewenste effecten in dierproeven werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Genotoxiciteitsstudies met lidocaïne leverden geen bewijs op voor een eventueel mutageen potentieel. In enkele genotoxiciteitstesten werd een zwak bewijs van activiteit van een metaboliet van lidocaïne, 2,6-xylidine (2,6-dimethylaniline), waargenomen. In toxicologische studies naar langdurig gebruik werd waargenomen dat de metaboliet 2,6-xylidine carcinogene effecten vertoont. Risicobeoordelingen die gebaseerd zijn op vergelijking van de berekende maximale blootstelling van de mens aan lidocaïne met tussenpozen toegediend, en blootstelling in preklinische studies, ondersteunen een brede veiligheidsmarge bij kortdurende klinische toepassing van Xylocaine 100 mg/ml Spray.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol
Polyethyleenglycol 400
Bananenessence
Menthol
Saccharine (E954) en
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bij bewaring beneden +8°C kan neerslag ontstaan. Deze neerslag lost op bij verwarming tot kamertemperatuur (max. 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie>

Xylocaine 100 mg/ml Spray: doos met een glazen flacon met 50 ml vloeistof voor verstuiving (voldoende voor ongeveer 500 verstuiwingen) inclusief een polypropyleen doseringsventiel van ongeveer 12 cm lang (mondstuk) voor eenmalig gebruik. Deze korte mondstukken kunnen apart besteld worden (per 50 stuks). Zo nodig kan ook een doos met lange (23 cm), steriele, wegwerp mondstukken (per 50 stuks) worden besteld.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Het doseringsventiel (mondstuk) is al klaar voor gebruik en er zijn geen extra handelingen nodig om het mondstuk te kunnen gebruiken. **Knip het doseringsventiel nooit af, omdat anders het verstuivingsmechanisme verloren gaat.**

Verwijder de plastic dop van de flacon en schuif het doseringsventiel (mondstuk) op de flacon. Bij indrukken van de knop op het mondstuk wordt een nauwkeurig afgemeten hoeveelheid vloeistof met 10 mg lidocaïnebase verstoven.

Mondstukken moeten niet hergebruikt worden en dienen onmiddellijk na gebruik te worden weggegooid.

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 100 mg/ml Spray is in het register ingeschreven onder RVG 07831.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 1986
Datum van laatste hernieuwing: 27 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 5 oktober 2020