

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xylocaine 2% Adrenaline 1:80.000

Oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xylocaine 2% Adrenaline 1:80.000 (Xylocaine 2% Adrenaline) bevat als werkzame bestanddelen lidocaïnehydrochloridemonohydraat in een concentratie van 20 mg/ml lidocaïnehydrochloride en epinefrinewaterstofattraat in een concentratie van 12,5 µg/ml epinefrine.

Elke 1,8 ml cilinderampul bevat 36 mg lidocaïnehydrochloride en 22,5 µg epinefrine.

De cilinderampul bevat metabisulfit als antioxidant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 - Lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Xylocaine 2% Adrenaline is een heldere kleurloze oplossing voor tandheelkundige toediening/perineurale injectie.

Xylocaine 2% Adrenaline is een steriele isotone waterige oplossing. Het bevat natriummetabisulfit als antioxidant. De pH van de oplossing is 3,3-5,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Infiltratie- en geleidingsanesthesie tijdens tandheelkundige ingrepen.

Xylocaine 2% Adrenaline is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, en kinderen en adolescenten in de leeftijd van 4 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Xylocaine 2% Adrenaline moet aangepast worden aan de leeftijd, omvang en fysieke status van de patiënt. De laagste dosering om effectieve anesthesie te bereiken moet worden gebruikt. De dosering is ook afhankelijk van de oppervlakte van het mondweefsel dat verdoofd moeten worden, de vasculariteit van het mondweefsel en de anesthesietechniek.

Voor routine tandheelkundige ingrepen: 1 cartridge (vaak is $\frac{1}{2}$ of $\frac{3}{4}$ cartridge waarschijnlijk al voldoende).

Voor meer gecompliceerde ingrepen: 2- 3 cartridges.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van kinderen jonger dan 4 jaar. De hoeveelheid die moet worden geïnjecteerd, moet worden bepaald op basis van de leeftijd en het gewicht van het kind alsook de omvang van de ingreep. 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, valt binnen het bereik van 20 mg tot 30 mg lidocaïnehydrochloride per sessie. Als alternatief kan de dosis in mg lidocaïnehydrochloride die kan worden toegediend bij kinderen, worden berekend op basis van de uitdrukking: gewicht van het kind (in kilogram) x 1,33. Overschrijd niet het equivalent van 5 mg lidocaïnehydrochloride per kilogram lichaamsgewicht.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Bij oudere en bij verzwakte patiënten dient dosisaanpassing overwogen te worden.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Lidocaïne en zijn metabolieten worden in de urine uitgescheiden; verminderde eliminatie van vooral de metabolieten kan voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Patiënten met leverinsufficiëntie

In patiënten met leveraandoeningen kan het metabolisme verminderd zijn met als gevolg verminderde uitscheiding.

Wijze van toediening

Om bijwerkingen te voorkomen worden de volgende voorzorgen aanbevolen:

Dien de injectie langzaam toe en aspireer voorzichtig voorafgaand aan en gedurende de injectie om onbedoelde intravasculaire injectie te voorkomen, wat toxische uitwerkingen zou kunnen hebben.

Een snelle injectiesnelheid kan, vanwege de hoge concentratie, complicaties veroorzaken (zie rubriek 4.9 – Overdosering) zelfs na een injectie van kleine hoeveelheden lokale anesthetica, vooral als gevolg van een accidentele intravasculaire injectie. Het toegediende geneesmiddel zou op retrograde wijze langs een bloedvat kunnen worden getransporteerd en, bij intra-arteriële injectie rond het hoofd- en nekgebied, zou het de hersenen kunnen bereiken.

Het is aan te raden de injectie vóór toediening op lichaamswarmte te brengen, omdat het injecteren van koude oplossingen op zich pijn veroorzaakt. Nadat het openen van de cilinderampul moet de oplossing onmiddellijk gebruikt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (lidocaïne) en andere lokale anesthetica van het amide-type, zoals prilocaïne, mepivacaïne en bupivacaïne of een van de hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor sulfiet: vooral steroïd-afhankelijke astma patiënten kunnen hierop reageren met brochospasmen en anafylactische shock.

Het gebruik van Xylocaine 2% Adrenaline dient te worden vermeden in patiënten met onbehandelde hypertensie of hypertensie die niet voldoende onder controle is, ernstige cardiovasculaire aandoeningen zoals instabiele angina, recent myocardinfarct, recente bypass-operatie van coronaire vaten, aritmie, congestief hartfalen, ongecontroleerde diabetes mellitus of hyperthyroïdie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toediening van lokale anesthetica dient te gebeuren in een voldoende uitgeruste en bemande ruimte. Medicatie en andere benodigdheden voor controle en reanimatie dienen onder handbereik te zijn. Uitvoerende artsen en tandartsen 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 rubrieken 4.8 - Bijwerkingen en 4.9 - Overdosering).

Men dient ook rekening te houden met mogelijke overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide-type en voor sulfiet (zie rubriek 4.3 - Contra-indicaties).

Het gebruik van Xylocaine 2% Adrenaline is gecontra-indiceerd bij patiënten met cardiovasculaire ziekte en aandoeningen waar lidocaïne de hartfunctie kan verslechteren of waar epinefrine hemodynamische bijwerkingen zou kunnen veroorzaken. (zie rubriek 4.3 - Contra-indicaties).

Epinefrine kan angineuze pijn veroorzaken in patiënten met angina pectoris (zie rubriek 4.3 - Contra-indicaties).

Leverstoornissen of nierinsufficiëntie kan het metabolisme van lidocaïne remmen of de klaring van lidocaïne en metabolieten remmen. Omdat lidocaïne gewoonlijk als een eenmalige injectie wordt toegediend, zal accumulatie niet voorkomen, hoewel hogere plasmaspiegels wel gevonden worden na een eenmalige dosis.

Xylocaine 2% Adrenaline moet voorzichtig gebruikt worden bij mensen die tricyclische antidepressiva, fenothiazines en butyrofenonen, en ook niet-selectieve bèta-blokkers gebruiken, omdat tussen deze geneesmiddelen en epinefrine farmacodynamische interacties kunnen optreden; dit kan sterke veranderingen in de bloeddruk veroorzaken en kan bij gevallen van hypertensie mogelijk een beroerte of een myocardinfarct veroorzaken (zie rubriek 4.5 - Interacties).

Bij injecties rond het hoofd- en nekgebied kunnen zelfs lage doses intravasculair lokaal anestheticum systemische reacties veroorzaken door de dichte nabijheid van het centrale zenuwstelsel. Wanneer deze injecties onbedoeld intravasculair komen, kan cerebrale toxiciteit optreden. In de meeste gevallen van overdosering verschijnen de effecten van lidocaïne op het CZS eerder dan de effecten van lidocaïne op het hartvaatstelsel (ze zijn merkbaar bij blootstelling aan lagere concentraties); de effecten van epinefrine op het hartvaatstelsel kunnen echter ook merkbaar zijn bij blootstelling aan lagere concentraties; dus men dient rekening te houden met zowel effecten op het CZS als op het hartvaatstelsel (zie rubriek 4.8 - Bijwerkingen).

Acidose of hypoxie bij de patiënt kunnen het risico verhogen op en de ernst van geneesmiddelenreacties die een toxisch effect hebben op het centrale zenuwstelsel of het hartvaatstelsel (zie rubriek 4.9 - Overdosering).

Het injecteren van Xylocaine 2% Adrenaline in ontstoken of geïnfecteerde plaatsen dient vermeden te worden omdat dit de effectiviteit kan verminderen.

De patiënt dient aangeraden te worden voorzichtig te zijn om ongewild trauma aan de lippen, tong, wangslimvliezen en het zachte gehemelte te vermijden wanneer deze verdoofd zijn. De patiënt dient daarom te wachten met eten tot de normale functie en het gevoel zijn teruggekeerd. Bij patiënten die met Xylocaine 2% Adrenaline zijn behandeld kan soms plaatselijke necrose van weke delen optreden en kunnen zweren vormen op de injectieplaats.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Interacties met lidocaïne

Lidocaïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die tevens worden behandeld met middelen met een chemische structuur vergelijkbaar aan lokale anesthetica, aangezien de toxische effecten additief kunnen zijn.

Lidocaïne heeft een soortgelijk werkingsmechanisme als anti-aritmica zoals mexiletine en amiodaron, en dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die anti-aritmica innemen.

Interacties kunnen optreden tussen lidocaïne en neuromusculair blokkerende middelen zoals suxamethonium en rocuronium; dit kan leiden tot aanhoudende spierrelaxatie.

Interacties met epinefrine

Interacties kunnen optreden tussen epinefrine en tricyclische antidepressiva (TCA's) hetgeen aritmieën kan veroorzaken. TCA's kunnen ook de vasculaire effecten van epinefrine versterken en dit kan tot ernstige hypertensie leiden.

Toediening van epinefrine bij patiënten die fenothiazines en butyrofenonen gebruiken kan tot hypotensie leiden.

Toediening van Xylocaine 2% Adrenaline bij patiënten die behandeld worden met niet-selectieve bèta-blokkers zoals propranolol kan tot ernstige hypertensie leiden.

Gelijktijdig gebruik van Xylocaine 2% Adrenaline en ergot-alkaloïden en oxytocica kan hypertensie veroorzaken.

Tijdelijke of aanhoudende hypertensie veroorzaakt door deze farmacodynamische interacties is geassocieerd met een risico op een cerebrovasculair accident of myocardinfarct.

Wanneer preparaten die een vasoconstrictor zoals epinefrine bevatten worden gebruikt tijdens of na de toediening van vluchtige inhalatie-anesthetica zoals halothaan, kunnen ernstige hartaritmieën optreden.

Gebruik van Xylocaine 2% Adrenaline bij patiënten met overmatige stimulatie van de schildklier kan aanleiding geven tot additieve effecten (tachycardie, aritmie, verhoogd hartminuutvolume en ischemie).

Farmacokinetische interacties

Lidocaine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen CYP3A4 en CYP1A2 (zie rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen) en dit kan daarom leiden tot interacties met het metabolisme van andere geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend en die door dezelfde enzymen worden gemetaboliseerd en vice versa.

Algehele anesthesie kan lidocaïne concentraties verhogen omdat anesthetica de doorbloeding van de nieren en de lever kunnen verminderen.

Bèta-blokkers zoals propranolol, en de H₂-receptor-antagonist cimetidine kunnen ook de lidocaïne concentraties verhogen als gevolg van vermindering van de doorbloeding van de lever.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Algemene aanbevelingen

Tijdens zwangerschap of bij moeders die borstvoeding geven dient Xylocaine 2% Adrenaline alleen in overleg met een arts of tandarts te worden gebruikt.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid data betreffende zwangere vrouwen duidt niet op misvorming of foetale/neonatale toxiciteit.

Onderzoek in dieren duidt niet op reproductie toxiciteit (zie rubriek 5.3 - Pre-klinische veiligheidsgegevens).

Bij gebruik van Xylocaine 2% Adrenaline tijdens de zwangerschap dient men er rekening mee te houden dat lidocaïne de placenta passeert. Hoewel lagere lidocaïne-concentraties bij de foetus worden gevonden dan bij de moeder, kan de halfwaardetijd bij de foetus langer zijn. Het is daarom mogelijk dat bij overdosering foetale depressie optreedt.

Xylocaine 2% Adrenaline kan, voor zover bekend, tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit klinisch noodzakelijk is.

Borstvoeding

Lidocaïne wordt uitgescheiden in moedermelk, maar bij therapeutische doseringen van Xylocaine 2% Adrenaline zijn geen effecten bij de neonaat/zuigeling te verwachten.

Het is niet bekend of epinefrine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Nadelige effecten bij de neonat/zuigeling zijn echter niet waarschijnlijk vanwege de zeer lage dosis.

Xylocaine 2% Adrenaline kan worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van lidocaïne of epinefrine op de vruchtbaarheid van de mens.

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

Het is te verwachten dat lokale anesthetica in therapeutische doseringen geen of nauwelijks invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij personen die verhoogde gevoeligheid hebben of een accidentele vasculaire injectie hebben gehad met daardoor verhoogde systemische blootstelling, kan echter een lichte of matige verminderde mentale alertheid voorkomen en kan een tijdelijke dyskinesie, abnormale coördinatie en verminderd reactievermogen en verminderde waakzaamheid optreden. De tandarts dient de invloed van het anestheticum op de patiënten per geval te beoordelen en hen te adviseren over hun vermogen om auto te rijden en machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies met Xylocaine 2% Adrenaline uitgevoerd om de veiligheid en de frequentie van bijwerkingen vast te stellen. Het vaststellen van bijwerkingen is daarom gebaseerd op ervaringen na het in de handel brengen en op gepeerdegepubliceerde gegevens.

Bijwerkingen moeten worden onderscheiden van de fysiologische effecten van een zenuwblokkade die, afhankelijk van het type blokkade, min of meer frequent voorkomen. Bijwerkingen ten gevolge van overdosering of ongewilde intravasculaire injectie kunnen ernstig zijn (zie rubriek 4.9 - Overdosering).

b. Lijst met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen (ADR's) zijn gemeld bij gebruik van Xylocaine 2% Adrenaline.

Orgaan/systeemklasse	Frequentie niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties* Overgevoeligheid*
Psychiatrische stoornissen	Angst Desoriëntatie Rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Convulsie Duizeligheid Dysgeusie Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Oogpijn Traanaandoening Visuele stoornis
Oor- en labyrintstoornissen	Draaiduizeligheid
Hartaandoeningen	Hartkloppingen Tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken
Huid en onderhuidaandoeningen	Erytheem Uitslag, maculair
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie Spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen	Gezichtsoedeem Koude rillingen Geneesmiddel onwerkzaam Pijn op injectieplaats Ulcus op injectieplaats

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet beoordeeld worden)

*zie rubriek c hieronder

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Allergische reacties

Allergische reacties op lokale anesthetica van het amide-type treden soms op. Onder deze reacties kunnen ook onmiddellijke symptomen van overgevoeligheid vallen, zoals oedeem en koude rillingen. In meer extreme gevallen kunnen symptomen van anafylactische shock evident zijn, mogelijk met dyspneu en plotselinge hypovolemische shock. Uitslag, erytheem en artralgie kunnen optreden als

secondaire reacties; artralgie is misschien geassocieerd met een predispositie voor gewrichtspijn. Echte allergische reacties op anesthetica moeten worden onderscheiden van psychogene reacties. Allergische reacties op natriummetabisulfit dat als antioxidant aan de formulering is toegevoegd zijn ook mogelijk maar komen zelden voor; zij komen vaker voor bij steroid-afhankelijke astma patiënten (zie rubriek 4.3 - Contra-indicaties en 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Lidocaïne kan acute toxische effecten veroorzaken als er hoge systemische concentraties optreden als gevolg van ongewilde intravasculaire injectie, te snelle absorptie of overdosering. (Zie rubriek 4.9 - Overdosering).

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 een paar seconden tot een paar minuten duidelijk zijn. Bij een overdosering treden de tekenen van toxiciteit verlaat op (15-60 minuten na een injectie) als gevolg van de langzamere toename in bloedconcentraties van het lokaal anestheticum (zie de rubrieken Acute systemische toxiciteit en Behandeling van acute toxiciteit).

Acute systemische toxiciteit

Systemische manifestaties van toxiciteit kunnen zowel het centraal 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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Reacties op het centrale zenuwstelsel zijn voor alle lokaal anesthetica van het amide-type vergelijkbaar, terwijl reacties op het hart mogelijk 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. Dysartrie, spiertrekkingen of tremoren zijn ernstiger en kunnen voorafgaan aan het optreden van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen dienen niet voor neurotisch gedrag te worden gehouden. Daarna 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 tijdens de convulsies. In ernstige gevallen kan apneu optreden. Acidose, hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie nemen toe en versterken de toxische effecten van lokaal anaesthetica.

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 voorafgegaan 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 lokale anaesthetica; in zeldzame gevallen is echter hartstilstand zonder effecten op het CZS is voorgekomen.

Epinefrine kan vasoconstrictie, verhoogd hartminuutvolume, hypertensie (met mogelijke cardiovasculaire en cerebrovasculaire gevolgen) en aritmieën veroorzaken.

Bij kinderen die onder algehele narcose zijn tijdens de blokkade, kan het moeilijk zijn de eerste tekenen van toxiciteit van het CZS op te merken.

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 collaps 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 doseringen toegediend te krijgen die in verhouding staan tot hun leeftijd en gewicht.

Als hartstilstand optreedt, is langdurige reanimatie vereist voor de goede afloop van de behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokale anesthetica van het amide-type in combinatie met epinefrine.

ATC code: N01BB52.

Lidocaïne is een kortwerkend lokaal anestheticum van het amide-type met snel intredende werking en een hoge mate van anesthesische werkzaamheid. Het is bekend dat lidocaïne, evenals ander lokale anesthetica, natriumkanalen van neuronen blokkeert. Als gevolg hiervan wordt de excitatiedrempel verhoogd en de depolarisatiesnelheid van de zenuw verlaagd, met als resultaat een omkeerbare vermindering van zenuwgeleiding en gevoelloosheid.

Lidocaïne is het farmacologisch actieve hoofdbestanddeel en zijn metaboliëten zijn minder werkzaam.

Epinefrine werkt als een lokale vasoconstrictor om de doorbloeding en de diffusie van lidocaïne van de injectieplaats te verminderen en werkt dus als een plaatselijk middel ter verhoging van de werkzaamheid en verlenging van de werkingsduur van de geïnjecteerde lidocaïne.

Xylocaine 2% Adrenaline heeft een snel intredende werking na filtratieanesthesie, met een gemiddelde van 2 – 3 minuten. Een nervus alveolaris inferior blokkade vereist 5 minuten of langer voordat hij volledig werkzaam is. De duur van effectieve anesthesie varieert per individu en is afhankelijk van de soort anesthesietechniek. De gemiddelde duur van werkzame anesthesie is gewoonlijk 60 minuten. Bij geslaagde regionale anesthesie, b.v. blokkade van de nervus alveolaris inferior, duurt de anesthesie 2 uur of langer.

Lokaal anesthetica hebben ook vergelijkbare effecten op exciteerbare membranen in de hersenen en het myocardium. Als een overmatige hoeveelheid van het middel snel de systemische circulatie bereikt, zullen symptomen en tekenen van toxiciteit verschijnen, voornamelijk geassocieerd met het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem (zie de rubriek 4.8 - Bijwerkingen en 4.9 - Overdosering).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Toevoeging van een vasoconstrictor zoals adrenaline vertraagt de absorptie van de injectieplaats, waardoor de duur van de lokale anesthesie wordt verlengd. Nadat het gebied van de bovenmolaren met lidocaïne geïnfilteerd is, bereikt een dosering van 4 cartridges 2% lidocaïne met epinefrine (7,2 ml of 144 mg lidocaïne) een gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 717 ng/ml lidocaïne met een T_{max} van 28 minuten en een halfwaardetijd van 3 uur.

Distributie

Lidocaïne wordt uitgebreid gedistribueerd door het lichaam met een distributievolume van 212 – 253 l (gebaseerd op ongebonden geneesmiddelconcentratie). In studies bij dieren is aangetoond dat lidocaïne uitgebreid over de weefsels wordt gedistribueerd met aanzienlijke concentraties in nier>long>milt>hart>hersenen>lever>bloed.

Binding aan plasmaproteïnen is ongeveer 40 - 80% en neigt te verminderen bij hogere concentraties. Bij lage concentraties is lidocaïne voornamelijk gebonden aan hoge affiniteit, lage capaciteit alfa-1-zure glycoproteïne (65% gebonden) en bij verhoging van de concentratie schakelt het over naar de lage affiniteit, hoge capaciteit albumine. Het is daarom mogelijk de bindingsplaatsen te verzadigen en bij hogere concentraties leidt dit tot een stijging van vrij lidocaïne. De plasmaproteïnen binding is aanzienlijk lager bij de foetus en bij neonaten.

Biotransformatie

De belangrijkste metabolische route is een oxidatieve de-ethylering waarbij monoethylglycine-xylidide (MEGX) wordt gevormd en vervolgens glycine-xylidide (GX). Beide metabolieten worden daarna geoxideerd tot 2,6-xylidine en vervolgens tot 4-hydroxy-2,6-xylidine, wat de voornaamste metaboliet in de urine is. Het is aangetoond dat de metabolieten van lidocaïne ook wel enige lokaal-anesthetische werking hebben, maar minder dan lidocaïne.

CYP3A4 en CYP1A2 zijn betrokken bij het metabolisme van lidocaïne. Omdat lidocaïne door diverse enzymen kan worden gemetaboliseerd, verlaagt het risico op geneesmiddeleninteracties die het metabolisme van lidocaïne beïnvloeden.

Lidocaïne wordt snel gemetaboliseerd met 65% extractie door de lever en een plasmaklaring van 0.5 - 0.95 l/uur/kg en een halfwaardetijd van ongeveer 1.6 uur. De metaboliet MEGX heeft een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur, vergelijkbaar met lidocaïne, terwijl de halfwaardetijd van GX ongeveer 6 uur is; dit is aanzienlijk langer dan die van lidocaïne.

Met verbindingen die de activiteit van CYP1A2 of CYP3A4 kunnen remmen of induceren, kunnen mogelijk geneesmiddeleninteracties optreden. Omdat lidocaïne uitgebreid wordt gemetaboliseerd vóór eliminatie, kunnen verbindingen, die de activiteit van CYP1A2 of CYP3A4 kunnen remmen of induceren, de plasmaspiegels van lidocaïne beïnvloeden. Omdat lidocaïne echter normaal alleen wordt toegediend als een eenmalige injectie, is er normaal geen gelegenheid voor accumulatie bij herhaalde toediening. Interacties met ander geneesmiddelen die CYP1A2 of CYP3A4 beïnvloeden hebben daardoor slechts een beperkt effect op de plasmaspiegels van lidocaïne. Er zijn geen meldingen van gevallen waarbij lidocaïne de oorzaak is van inductie CYP450 enzymen.

Eliminatie

De voornaamste eliminatieweg is de urine. Er wordt heel weinig lidocaïne direct uitgescheiden (<10%) omdat er uitgebreid metabolisme voorafgaat aan de uitscheiding van de diverse metabolieten. De uitscheiding van lidocaïne, gemeten na infiltratie-anesthesie van het gebied van de bovenmolaren, was 60,1 l/uur en de halfwaardetijd ongeveer 3 uur.

Leverinsufficiëntie kan de uitscheiding van lidocaïne beïnvloeden en kan leiden tot verhoogde concentraties van lidocaïne en/of metabolieten van lidocaïne. Niet-specifieke bèta-blokkers zoals propranolol, die een vermindering van de doorbloeding van de lever veroorzaken, kunnen ook de lidocaïne concentraties verhogen.

In jonge en oude patiënten en in patiënten met leverinsufficiëntie is de mate van het metabolisme verminderd vanwege de verminderde enzym-capaciteit van de lever, en de eliminatie van lidocaïne en zijn metabolieten is langzamer.

Lineariteit/non-lineariteit

Lidocaïne vertoont lineaire kinetiek over het doseringsgebied van 200 – 700 mg (plasma C_{max} 2,5 - 7 µg/ml); bij doseringen van minder dan 200 mg blijkt een niet-lineaire relatie te bestaan.

Speciale patiëntenpopulaties

Het is aangetoond dat zowel lidocaïne als MEGX de placenta passeren. Na toediening bij zwangerschap de gemiddelde concentraties van foetale tot matернаal plasma reiken van 0,44 – 0,58; dit duidt op een lagere concentratie in foetale weefsels in verhouding tot maternale weefsels. Wanneer lidocaïne eenmaal in de foetus is, dan kan de halfwaardetijd langer (~3 uur) zijn dan bij de moeder (1,6 uur) vanwege de verhoogde distributie over de weefsels en het tragere metabolisme in de foetus. Omdat de mate van plasmaproteïnenbinding bij de foetus lager is dan bij de moeder, zijn de concentraties van vrij lidocaïne mogelijk meer vergelijkbaar, maar de absolute mate van

plasmaproteïnenbinding is relatief laag, wat erop wijst dat de invloed op de farmacologische werking van lidocaïne beperkt zal zijn.

Bij patiënten met leverstoornissen kan de halfwaardetijd van lidocaïne verlengd zijn.

Omdat slechts beperkte hoeveelheden lidocaïne worden uitgescheiden in de urine en de eliminatie via de urine voornamelijk de diverse metabolieten betreft, hebben nierstoornissen weinig invloed op de farmacokinetiek van lidocaïne, maar ze kunnen leiden tot langere halfwaardetijden van de metabolieten. De lokaal-anesthetische werking van de metabolieten is veel lager dan de stamverbinding

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteitsstudies met lidocaïne hebben negatieve resultaten aangetoond. *In vitro* studies met hoge, bijna toxische doseringen van de werkzame metaboliet 2,6-xylylidine (2,6-dimethylaniline) (dat bij mensen en ratten voorkomt) laten zien dat deze metaboliet van lidocaïne mogelijk zwakke mutagene effecten heeft na verdere metabolisering. In een lange-termijn carcogeniteitsstudie bij ratten met zeer hoge doseringen van 2,6- dimethylaniline, zijn goedaardige en kwaadaardige tumoren waargenomen vooral in de neusholte gedeeltelijk wegens de inhalatie van de vluchtige 2,6-xylylidine in het test dieet. Bij normaal klinisch gebruik van lidocaïne - bij gebruik van het anestheticum Xylocaine 2% Adrenaline voor tandheelkundig gebruik - wordt geen beduidend carcinogeen risico bij de mens verwacht omdat er dan sprake is van kortdurend gebruik. Studies bij dieren leverden geen aantoonbaar bewijs op van teratogene effecten of andere bijwerkingen op de groei van nakomelingen veroorzaakt door prenatale behandeling met lidocaïne.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride, zoutzuur, natriummetabisulfiet en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Toevoegingen aan Xylocaine 2% Adrenaline, gebruikt in verband met tandheelkundige ingrepen, worden niet aanbevolen.

Xylocaine 2% Adrenaline mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Xylocaine 2% Adrenaline 1:80,000 DENTAL wordt koel bewaard (8-15° C) en op een donkere plaats. Niet laten bevriezen.

In de originele verpakking bewaren ter bescherming van licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing van 1,8 ml Xylocaine 2% Adrenaline in cilinderampullen van glas.

Verpakking van 100 cilinderampullen in een doos.

6.6 Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen en voor andere hantering van het product

De oplossing mag niet in langdurig contact komen met metalen zoals naalden of metalen delen van spuit, omdat metaalionen in oplossing aanleiding kunnen geven tot lokale irritatie en zwelling op de injectieplaats.

Nadat het openen van de cilinderampul moet de oplossing onmiddellijk gebruikt worden.

Wanneer desinfectie van de cilinderampul gewenst is, dient de volgende methode gebruikt te worden: het rubber membraan van de cilinderampul en de buitenrand van de cilinderampul kan afgeveegd worden met een gaasje dat met een desinfecterend middel is bevochtigd. De cilinderampul mag niet ondergedompeld worden, aangezien hierdoor het rubber en de aluminium delen aangetast kunnen worden, waardoor risico op contaminatie van de oplossing kan ontstaan.

Xylocaine 2% Adrenaline cilinderampullen mogen niet geautoclaveerd worden.

Eventueel ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

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

DENTSPLY DeTrey GmbH

De-Trey-Strasse 1

78467 Konstanz,

Germany

Tel: +49 (0) 7531 83 0

Fax: +49 (0) 7531 583 104

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

Xylocaine 2% Adrenaline is in het register ingeschreven als RVG 07833.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE

VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 1986

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 20 februari 2019