

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Xylocain-Adrenalin, injektionsvæske, opløsning (Medicinal)

**0. D.SP.NR.**

0986

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xylocain-Adrenalin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Lidocainhydrochlorid 10 mg/ml + adrenalin 5 mikrogram/ml som adrenalintartrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Methylparahydroxybenzoat (E218).

Natriumchlorid.

Natriummetabitsulfit (E223).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lednings- og infiltrationsanalgesi.

Xylocain-Adrenalin er indiceret til voksne og børn over 1 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Det viste skema er en doseringsvejledning for almindeligt anvendte teknikker hos gennemsnitlige voksne. Tallene i søjlen "Dosis" angiver det gennemsnitlige doseringsinterval. Standardlærebøger bør konsulteres vedrørende de faktorer, der indvirker specifikt på blokadeteknik og de individuelle patientkrav.

Klinikerens erfaring og kendskab til patientens fysiske status er vigtigt, når dosis beregnes. Den laveste dosis, som kræves for at fremkalde effektiv anæstesi, bør anvendes (se pkt. 4.4). Der forekommer individuelle variationer i anslagstid og virkningsvarighed.

Virkningstid kan være forlænget med adrenalinholdige opløsninger (se tabel nedenfor).

NB! Der er risiko for systemiske virkninger af adrenalin, hvis der anvendes store rumfang af adrenalin-holdige opløsninger.

Vær både opmærksom på alder og vægt når dosis fastsættes.

Type af Blokade	Koncentration	Dosis			Anslagstid (min.)	Virkningsvarighed (timer)	Indikation
	mg/ml	%	ml	mg			
Lokal infiltration	10	1,0	≤ 40	≤ 400	1-2	3-4	Kirurgiske indgreb
Intercostal(pr. nerve)	10	1,0	2-5	20-50	3-5	3-4	Postoperative smerter costale frakturer
Paracervikal (hver side)	10	1,0	10	100	3-5	2-2,5	Kirugisk indgreb og dilatation af cervix. Smertelindring ved fødsler.
Pudendus (hver side)	10	1,0	10	100	5-10	2-3	Forløsning (instrum.)
Intraartikulær blok <sup>1</sup>	10	1,0	≤ 40	≤ 400	5-10	30-60 min. efter udvaskning	Arthroskopi og kirurgiske indgreb
Retrobulbær Peribulbær	10	1,0	10-15	100-150	3-5	2-4	Øjenkirugi
Plexus brachialis: Axillaris	10	1,0	40-50	400-500	15-30	3-4	Kirurgiske indgreb
Supraclavicularis, interscalener og perivaskulær subclaviusblok	10	1,0	30-40	300-400	15-30	3-4	
3-i-1 Femoral, obturator og lateral kutan.	10	1,0	30-40	300-400	15-30	2-4	Kirurgiske indgreb

≤ = op til

#### Bemærkninger:

1. Der er efter markedsføring blevet rapporteret om kondrolyse hos patienter, der havde modtaget postoperativ, kontinuerlig intraartikulær infusion med lokalanalgetika. Xylocain er ikke godkendt til denne indikation (se pkt. 4.4)

Xylokain-Adrenalin injektionsvæske, opløsning, som leveres i hætteglas med flere doser, indeholder konserveringsmidlet methylparahydroxybenzoat (methylparaben) og bør derfor ikke anvendes til anæstesi administreret ad intratekal, intracisternal eller ad intra- eller retrobulbære veje.

Generelt kræver kirurgisk anæstesi høje koncentrationer og doser af lokalanalgetikum, mens der til mindre nerver eller en mindre grad af blokade anvendes lavere koncentrationer. Den mængde injektionsvæske der anvendes, vil påvirke spredningen af analgesien.

For at undgå intravaskulær injektion, anbefales omhyggelig aspiration før og under injektion af selve dosis, som bør injiceres langsomt eller i trinvis doser med en hastighed på 100-200 mg/min, mens patientens vitale funktioner observeres nøje, og der holdes konstant verbal kontakt. En utilsigtet intravaskulær injektion kommer til udtryk som en kortvarig

stigning i pulsen og en utilsigtet intratekal injektion med tegn på spinal blokade. Hvis tegn på toksicitet viser sig, afbrydes injektionen øjeblikkeligt.

Nedsat nyrefunktion:

Bør anvendes med forsigtighed ved stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion:

Bør anvendes med forsigtighed ved nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Hos børn bør ækvivalenten 7 mg lidocain hydrochlorid per kilogram kropsvægt ikke overskrides ved administration af formuleringer indeholdende adrenalin.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for lokalanalgetika af amid-typen, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for methyl og/eller propylparahydroxybenzoat (methyl-/ propylparaben) eller til deres metabolit para-amino-benzosyre (PABA). Lidocain formuleringer som indeholder parabener bør undgås hos patienter der er allergiske over for lokalanæstetika af ester-typen eller dets metabolit PABA.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Procedurer i forbindelse med regional analgesi skal altid foregå i et rum, der er forsynet med genoplivningsudstyr. Når større blokader udføres, eller når der anvendes høje doser, skal der anlægges i.v.-kanyle, før lokalanalgetikum injiceres. Klinikerens bør have gennemgået passende træning i den procedure, der skal udføres, og bør være fortrolig med diagnosticering og behandling af bivirkninger, systemisk toksicitet eller andre mulige komplikationer (se pkt. 4.8 og 4.9).

Forsigtighed tilrådes for at forhindre akutte toksiske reaktioner på grund af utilsigtet intravaskulær injektion. Omhyggelig aspiration før og under injektionen anbefales.

Bør ikke anvendes til patienter med tilbagevendende porfyri.

Lidocainopløsninger tilsat adrenalin bør ikke anvendes intravenøst.

Xylokain-Adrenalin injektionsvæske, opløsning, som leveres i hætteglas med flere doser, indeholder konserveringsmidlet methylparahydroxybenzoat (methylparaben) og bør derfor ikke anvendes til anæstesi administreret ad intratekal, intracisternal eller ad intra- eller retrobulbære veje.

Visse lokalanalgetiske procedurer kan være forbundet med alvorlige bivirkninger, uanset hvilket lokalanalgetikum der anvendes:

- Centrale blokader kan forårsage kardiovaskulær depression, især i forbindelse med hypovolæmi.
- Retrobulbære injektioner kan i meget sjældne tilfælde nå det kraniale subarachnoidale rum og forårsage midlertidig blindhed, kardiovaskulær kollaps, apnø, kramper etc.
- Retro- og peribulbære injektioner af lokalanalgetika rummer en lille risiko for vedvarende øjenmuskeldysfunktion. Den primære årsag hertil er skade og/eller lokal toksisk virkning på muskler og/eller nerver. Forsigtighed ved retrobulbær injektion hos patienter med udalt simplex glaukom.

- Der er efter markedsføring blevet rapporteret om kondrolyse hos patienter, der havde modtaget postoperativ, kontinuerlig intraartikulær infusion med lokalanalgetika. Størstedelen af de indberettede tilfælde af kondrolyse involverede skulderleddet. Der kunne ikke fastlægges nogen direkte årsagssammenhæng, pga. af flere medvirkende årsager og in-konsekvens i den videnskabelige litteratur angående virkningsmekanismen. Kontinuerlig intraartikulær infusion er ikke en godkendt indikation for Xylocain.

Sværhedsgraden af sådanne vævsreaktioner er relateret til graden af skade, koncentrationen af lokalanalgetikum og varigheden af vævets kontakt med lokalanalgetikum. Derfor skal, som for alle lokalanalgetika, den mindste effektive koncentration og dosis af lokalanalgetikum anvendes. Vasokonstriktorer og andre tilsætningsstoffer kan forværre vævsreaktionen og bør kun anvendes, hvis det er nødvendigt.

- Injektioner i hoved- og halsområdet kan utilsigtet foretages intraarterielt og fremkalde CNS-symptomer selv i lave doser. Symptomerne ligner de symptomer, der kan ses ved utilsigtet intravaskulær injektion af større doser i andre områder.

Patienten bør gøres opmærksom på fare for utilsigtede skader på læber, tunge, slimhinder i mundhule eller bløde gummer, når disse er bedøvet. Fødeindtag bør derfor udsættes indtil normal følelse er vendt tilbage i munden.

Selvom lokalnæstese ofte er den optimale anæstesimetode, kræves speciel opmærksomhed over for visse patienter for at nedsætte risikoen for potentielt farlige bivirkninger:

- Patienter med partiel eller komplet hjerteblok, da lokalanalgetika kan undertrykke myokardiets ledningsevne.
- Patienter med kardiovaskulær sygdom eller hjertesvigt.
- Patienter med fremskreden leversygdom eller stærkt nedsat nyrefunktion.
- Ældre og patienter i dårlig almen tilstand.
- Børn. Dosis bør reduceres.
- Patienter i behandling med stoffer, som er strukturelt beslægtede med lokalanalgetika eller klasse IB antiarytmika, da de toksiske virkninger er additive (se pkt. 4.5).
- Patienter i behandling med klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron) bør holdes under tæt overvågning og eventuelt EKG-monitoreres, da hjertepåvirkninger af lidocain og klasse III antiarytmika kan være additive (se pkt. 4.5).

Hvis dosis eller administrationsvej giver anledning til høje plasmakoncentrationer og generelt ved lidocain i kombination med andre lokalanalgetika, bør der udvises forsigtighed hos patienter med epilepsi, neurologiske sygdomme, udtalt hypoxi, alvorlig respirationsdepression, hypovolæmi, shock, alvorlig anæmi, bradykardi eller Wolff-Parkinson-Whites syndrom.

Hypokaliæmi, hypoxi og forstyrrelser i syre-base balancen bør korrigeres før behandling med lidocain indledes.

Opløsninger, der indeholder adrenalin, skal anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorlig eller ubehandlet hypertension, dårligt kontrolleret thyreotoksikose, iskæmisk hjertesygdom, hjerteblok, cerebrovaskulær insufficiens, fremskreden diabetes og anden patologisk tilstand, der kan forværres af adrenalin. Injektionsvæskerne bør ligeledes anvendes med forsigtighed og i stærkt begrænsede mængder i områder af kroppen, der får blodforsyninger via endearterier, som f.eks. fingre, eller som på anden måde har kompromitteret blodforsyning.

Effekten af lokalanalgetika kan reduceres, hvis det injicerede område er inflammatorisk eller inficeret. Lokalanalgetika bør derfor undgås, når der er infektion i det område, der ønskes at injicere.

Forsigtighed bør udvises ved samtidig  $\beta$ -receptorblokkerbehandling pga. nedsat clearance af lidocain. Mekanismen er formentlig dels reduktion af levergennemblødningen og dels en hæmning af lidocains omsætning i leveren (se pkt. 4.5).

Xylocain-Adrenalin opløsninger indeholder natriummetabisulfit E223, en sulfit-forbindelse, der kan fremkalde allergiske reaktioner, inkl. symptomer på anafylaktisk reaktion og livstruende eller mindre alvorlige astmatiske episoder hos særligt følsomme individer. Den samlede prævalens af sulfit-overfølsomhed i den almene befolkning er ukendt og er sandsynligvis lav. Sulfit-overfølsomhed ses hyppigere hos astmatikere end hos ikke-astmatikere.

Xylocain-Adrenalin i hætteglas indeholder methylparahydroxybenzoat E218, som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen) og i sjældne tilfælde åndedrætsbesvær.

Xylocain-Adrenalin injektionsvæske, opløsning indeholder ca. 0,1 mmol (ca. 2,4 mg) natrium pr. ml. Hvis patienten er på saltfattig diæt skal der tages hensyn hertil.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Opløsninger, der indeholder adrenalin, bør generelt ikke anvendes, eller anvendes med forsigtighed til patienter, der er i behandling med MAO-hæmmere eller tricykliske antidepressiva, da kombinationen kan medføre alvorlig, langvarig hypertension som følge af en forsinket nedbrydning af adrenalin. Patienter, der er behandlet med disse stoffer inden for de sidste 2 uger, bør ikke behandles med adrenalin. Indgift af adrenalin til patienter i behandling med methyl dopa kan give udtalt blodtryksstigning på grund af en methyl dopa-induceret følsomhed af de adrenerge neuroner. Endvidere kan samtidig anvendelse af adrenalin-holdige opløsninger og oxytocinlignende ergotalkaloider fremkalde alvorlig, vedvarende hypertension og eventuelt cerebrovaskulære og kardielle skader. Antipsykotika såsom phenothiaziner og butyrophenoner kan nedsætte eller ophæve pressor-effekten af adrenalin og medføre hypotension og takykardi.

Opløsninger, der indeholder adrenalin, bør anvendes med forsigtighed til patienter i generel anæstesi med halogenerede inhalationsanæstetika på grund af risikoen for alvorlige kardielle arytmier.

Ikke-selektive betablokkere som propranolol og pindolol øger pressor-effekten af adrenalin, hvilket kan føre til alvorlig hypertension og bradykardi.

Lidocain bør anvendes med forsigtighed til patienter, der er i behandling med andre lokalanalgetika eller med stoffer, som er strukturelt beslægtede med lokalanalgetika af amidtypen, som eksempelvis klasse IB antiarytmika, da de systemiske toksiske virkninger er additive. Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med lidocain og antiarytmika i klasse III (f.eks. amiodaron) men forsigtighed tilrådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der nedsætter lidocains clearance (f.eks. cimetidin og beta-blokkere som propranolol, metoprolol og tertatolol), kan føre til potentielt toksiske plasmakoncentrationer, når lidocain gives som gentagne høje doser over en længere tidsperiode. Disse interak-

tioner er ikke klinisk vigtige efter en kortvarig behandling med lidocain ved anbefalet dosering.

Fluvoxamin nedsætter clearance for lidocain med ca. 40% og forlænger halveringstiden for lidocain fra 2,6 til 3,5 timer.

Ved samtidig indgift af propafenon ses en signifikant men beskedne hæmning af lidocainomsætningen. Optræden af bivirkninger fra CNS under kombinationsbehandlingen kan forventes at være mere generende end den beskedne stigning i lidocainniveauet kunne medføre. Kombinationen bør undgås.

Ved samtidig behandling med phenytoin ses muligvis farmakodynamisk interaktion med bivirkninger i form af vertigo, kvalme, nystagmus og diplopi. Desuden kan samtidig anvendelse af lidocain og phenytoin eller fosphenytoin resultere i additive hjertedeprimerende effekter og nedsat serumkoncentration af lidocain. Kombinationen bør undgås.

Samtidig brug af lidocain og propofol kan resultere i øget hypnotisk effekt af propofol. Samtidig brug af lidocain og suxamethonium kan resultere i forlænget virkning og toksicitet af suxamethonium (respiratorisk depression, apnø).

Samtidig brug af lidocain og rocuronium øger risikoen for postoperativ forbigående paralyse.

Samtidig brug af lidocain og ritonavir, amprenavir, fosamprenavir eller atazanavir kan resultere i øget serumkoncentration af lidocain og potentiel toksicitet (hypotension, arytmier).

Samtidig brug af lidocain og nevirapin kan resultere i reducerede plasmakoncentrationer af lidocain.

Rifampicin kan muligvis øge omsætningen af lidocain. Kombinationen kan anvendes med dosisjustering.

## **4.6 Graviditet og amning**

Graviditet:

Xylocain-Adrenalin kan anvendes til gravide. Det er rimeligt at antage, at et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fødedygtige alder er blevet behandlet med lidocain. Der er hidtil ikke rapporteret specifikke forstyrrelser i reproduktionen, f.eks. ingen øget frekvens af deformationer.

Indholdet af adrenalin kan medføre risiko for nedsat uterin blodgennemstrømning og kontraktilitet, især efter utilsigtet injektion i moderens blodkar.

Bivirkninger hos fostret på grund af lokalanalgetika, f.eks. bradykardi og takykardi, ser ud til hyppigst at optræde i forbindelse med paracervikal blokade. Det kan skyldes at høje koncentrationer af lokalanalgetikum når fostret. Det er derfor nødvendigt med omhyggelig overvågning af fostrets hjertefrekvens.

Amning:

Xylocain-Adrenalin kan anvendes i ammeperioden. Som andre lokalanalgetika kan lidocain udskilles i modermælk, men i så små mængder, at der ikke er nogen risiko for, at det påvirker den nyfødte.

Efter gentagen anvendelse af større doser kan der opstå risiko for bivirkninger hos det ammede barn.

Det vides ikke, om adrenalin udskilles i modermælken, men det vil næppe påvirke det ammede barn.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Xylocain-Adrenalin kan på grund af bivirkninger påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

Ud over den direkte bedøvende effekt kan lokalanæstetika have en meget mild effekt på mentale funktioner og koordination selv uden åbenlys CNS-toksicitet og kan derfor midlertidigt svække koordinationsevne og opmærksomhed.

#### 4.8 Bivirkninger

Xylocain-Adrenalins bivirkningsprofil ligner profilen for de øvrige lokalanæstetika af amidtypen. Bivirkninger, der skyldes selve stoffet, er svære at skelne fra nerveblokadens fysiologiske virkninger (eksempelvis blodtryksfald og bradykardi), direkte hændelser (f.eks. nervetrauma) eller indirekte fra kanylepunkturen.

##### Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner (i alvorligste tilfælde anafylaktisk shock) over for lokalanalgetika af amidtypen er sjældne, men den form for reaktion kan også skyldes konserveringsmidlet methylparahydroxybenzoat eller antioxidanten natriummetabisulfid.

##### Neurologiske komplikationer

Nervebeskadigelse, neuropati, anterior spinalarterieokklusion og arachnoidit er beskrevet i forbindelse med regional analgesi-teknikker, uanset hvilket lokalanalgetikum der har været anvendt.

##### Akut systemisk toksicitet

Lidocain kan medføre akutte systemtoksiske reaktioner, hvis der opnås høje plasmakoncentrationer på grund af utilsigtet intravaskulær injektion eller overdosis (se pkt. 4.9).

<b>Hjerte</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Bradykardi.
Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Hjertestop, arytmier.
Frekvens ikke kendt	Overledningsblok, negativ inotrop effekt (ved meget høje doser), palpitationer.
<b>Nervesystemet</b> Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Paræstesier, svimmelhed.
Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Tegn og symptomer på CNS toksicitet (kramper, cirkumoral paræstesi, følelseløshed i tungen, hyperakusi, synsforstyrrelser, bevidstløshed, tremor, eufori, tinnitus, dysartri, CNS-depression).

Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )  Frekvens ikke kendt	Neuropati, perifere nerveskader, arachnoidit.  Apopleksi, dødsighed, hovedpine, kolde ekstremiteter, svaghed.
<b>Øjne</b> Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )  Frekvens ikke kendt	Diplopi.  Tågesyn.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )  Frekvens ikke kendt	Respirationsdepression.  Dyspnø, pulmonalt ødem.
<b>Mave-tarmkanalen</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Kvalme.  Opkastning.
<b>Metabolisme og ernæring</b> Frekvens ikke kendt	Hyperglykæmi.
<b>Vaskulære sygdomme</b> Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )  Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Hypotension.  Hypertension.
<b>Immunsystemet</b> Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Allergiske reaktioner, anafylaktisk reaktion/shock.
<b>Psykiske forstyrrelser</b> Frekvens ikke kendt	Angst, indre uro, konfusion.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: dkma@dkma.dk



## 4.9 Overdosering

Utilsigtet intravaskulær injektion af lokalanalgetika kan forårsage umiddelbare systemtoksiske reaktioner (i intervallet sekunder til få minutter). I tilfælde af overdosis, forekommer de systemtoksiske reaktioner senere (15-60 minutter efter injektion) på grund af en langsommere koncentrationsstigning af lokalanalgetika i blodet (se pkt. 4.8).

### Akut systemisk toksicitet

Systemiske toksiske reaktioner involverer primært centralnervesystemet og det kardiovaskulære system. Disse reaktioner skyldes høje plasmakoncentrationer af lokalanalgetika, som følge af utilsigtet intravaskulær injektion, overdosis eller ualmindelig hurtig absorption fra et rigt vaskulariseret område. Der ses samme type af CNS-reaktioner for alle lokal-anæstetika af amidtypen, mens de kardiovaskulære påvirkninger både kvantitativt og kvalitativt er mere afhængig af selve lægemidlet. Toksicitetstegn i centralnervesystemet viser sig generelt før toksiske virkninger i det kardiovaskulære system, med mindre patienten er i generel anæstesi eller er kraftigt sederet med lægemidler såsom benzodiazepiner eller barbiturater.

CNS-toksicitet optræder gradvist med symptomer og reaktioner i stigende sværhedsgrad. Sædvanligvis er de første symptomer cirkumoral paræstesi, følelseløshed i tungen, hyperakusi, ørhed, tinnitus og synsforstyrrelser. Artikulationsforstyrrelser, muskelvridninger eller tremor er alvorligere og går forud for generaliserede kramper. Disse symptomer må ikke forveksles med neurotisk adfærd. Bevidstløshed og grand mal kramper kan følge med en varighed fra få sekunder til flere minutter. Hypoxi og hyperkapni kommer hurtigt efter kramperne på grund af den øgede muskelaktivitet, respirationspåvirkning og muligvis respirationsinsufficiens. Apnø kan forekomme i alvorlige tilfælde. Acidose, hyperkaliæmi, hypokalciæmi og hypoxi øger og forlænger de toksiske virkninger af lokalanalgetika.

Restitution beror på redistribution af lægemidlet fra centralnervesystemet og efterfølgende metabolisme og udskillelse. Dette sker normalt hurtigt, med mindre der er injiceret store mængder af lægemidlet.

Symptomer fra det kardiovaskulære system kan ses i alvorlige tilfælde og efterfølger som regel toksicitetstegn fra centralnervesystemet. Hos stærkt sederede patienter eller hos patienter i generel anæstesi kan forudgående CNS-symptomer udeblive. Hypotension, bradykardi, arytmier og endda hjertestop kan forekomme som følge af høje systemiske koncentrationer af lokalanalgetika, men i sjældne tilfælde er der set hjertestop uden forudgående CNS-symptomer.

Hos børn kan tidlige tegn på toksicitet være svære at diagnosticere, hvis blokaden gives i forbindelse med generel anæstesi.

Systemiske bivirkninger af adrenalin bør også tages i betragtning ved overdosering: Der kan forekomme kardiovaskulære symptomer som varmfølelse, svedeture, hjertebanken, migrænelignende hovedpine, blodtryksstigning, angina pectoris, takykardi, takyarytmi og hjertestop. Desuden kan der ses motorisk uro, kvalme og opkastning.

Der kan være interferens i det kliniske billede som resultat af samtidig optræden af forskellige komplikationer og bivirkninger.

### **Behandling af akut toksicitet**

Hvis der opstår tegn på akut systemisk toksicitet, skal injektionen af lokalanalgetikum afbrydes øjeblikkeligt, og CNS-symptomer (kramper, CNS-depression) skal behandles omgående med passende luftvejs/respiratorisk support og administration af antikonvulsive lægemidler.

Hvis der opstår kredsløbskollaps, bør der omgående igangsættes kardiopulmonær genoplivning. Optimal ilttilførsel, ventilering, kredsløbsstabilisering samt behandling af acidose er af vital betydning.

Hvis der opstår kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi), bør der overvejes passende behandling i.v., vasopressor behandling, kronotropisk behandling og/eller inotropiske lægemidler. Doser til børn skal tilpasses alder og vægt.

Behandling af overdosering af adrenalin: Glycerylnitrat sublingualt, alfareceptorblokerende stof i.v.

## **4.10 Udlevering**

B

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

N 01 BB 52 – Lokalanæstetika, lidocainkombinationer.

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Lidocainhydrochlorid er et lokalanalgetikum af amid-typen. Det har kort anslagstid og middellang virkningsvarighed. Denne afhænger af den anvendte koncentration, dosis og hvilke nerver, der skal blokeres. 2% opløsningen virker i 1½-2 timer, når den indgives epiduralt og op til 5 timer ved perifere nerveblokader. Når 1% opløsningen anvendes, er virkningen på de motoriske nervefibre mindre og virkningsvarigheden kortere.

Anslagstid og virkningsvarighed afhænger af dosis og administrationssted. Tilstedeværelsen af adrenalin kan forlænge virkningstiden ved infiltration og perifere nerve blokader. Lidokain fremkalder, som andre lokalanalgetika, en reversibel blokade af impulsledningen langs nervefibrene ved at hindre indstrømningen af Na-ioner gennem nervemembranen. Lokalanalgetika af amid-typen antages at virke på natrium-kanalerne i nervemembranen.

Lokalanalgetika kan have tilsvarende virkning på eksitabile membraner i hjernen og i myokardiet. Hvis store mængder lokalanalgetikum hurtigt når i systemisk cirkulation, vil der observeres symptomer på overdosering, overvejende fra centralnervesystemet og fra det kardiovaskulære system.

Toksicitetssymptomer fra centralnervesystemet sker ved lavere plasmakoncentrationer (se pkt. 4.9) og vil normalt gå forud for toksicitetssymptomer fra det kardiovaskulære system. En direkte virkning på hjertet af lokalanalgetika omfatter nedsat overledningshastighed, negativ inotropi og eventuelt hjertestop.

Indirekte kardiovaskulære påvirkninger (hypotension, bradykardi) kan fremkomme efter epidural eller spinal administrering, afhængig af graden af samtidig sympatisk blokade.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lidocain har en pKa på 7,9, en olie/vand fordelingskoefficient på 2,9 og er 65% proteinbundet i plasma, overvejende til sure alfa-1-glycoproteiner.

Den mængde, der absorberes, afhænger af dosis, indgiftsvej og karforsyningen i injektionsområdet.

Absorptions hastigheden nedsættes betydeligt ved tilsætning af adrenalin, selv om den også afhænger af injektionsstedet. Maksimal plasmakoncentration nedsættes med 50% efter subkutan injektion, med 30% efter epidural injektion og med 20% efter intercostal blokade, hvis der tilsættes adrenalin 5 mikrogram/ml.

Lidocain viser komplet og bifasisk absorption fra epiduralrummet med halveringstider på henholdsvis 9,3 minutter og 82 minutter. Den langsomme absorption begrænser eliminationen af lidocain, og det forklarer den langsomme elimination for epidural indgivet lidocain sammenlignet med i.v.-tilført lidocain. Lidocains absorption fra det subarachnoidale rum er monofasisk med en absorptions halveringstid på 71 min.

Lidocain har en total plasmaclearance på 0,95 l/minut, et fordelingsvolumen i steady-state på 91 liter, en T/2 for elimination på 1,6 timer og en skønnet hepatisk ekstraktionsratio på 0,65. Clearance af lidocain sker næsten udelukkende i leveren, og afhænger af blodstrømmen gennem leveren og af leverenzymernes aktivitet.

T/2 for elimination er hos nyfødte omtrent det dobbelte af T/2 hos voksne, dvs. ca. 3,2 timer. Clearance er derimod i samme størrelsesorden - 10,2 ml/min kg.

Lidocain passerer let placenta, og der indtræder ligevægt mellem ubundet lidocain i plasma hos moder og foster. Graden af plasma-proteinbinding er mindre hos fostret end hos moderen, hvilket resulterer i lavere total plasmakoncentration hos fostret end hos moderen.

Lidocain udskilles i modermælken, men i så små mængder, at det næppe påvirker barnet.

Lidocains primære metabolitter er monoethylglycinexylidid (MEGX), glycinexylidid (GX), 2,6-dimethylanilin og 4-hydroxy-2,6-dimethylanilin. N-dealkyleringen til MEGX menes at være medieret af både CYP1A2 og CYP3A4. 2,6-xylidin metabolitten omdannes til 4-hydroxy-2,6-xylidin af CYP2A6 og sidstnævnte er den primære metabolit i urinen hos mennesker.

Kun 3 % af lidocain udskilles uomdannet. Op til 70% findes i urinen som 4-hydroxy-2,6-xylidin.

MEGX og lidocains konvulsive aktivitet er i samme størrelsesorden, MEGX dog med en noget længere halveringstid. GX mangler konvulsiv aktivitet og har en halveringstid på cirka 10 timer.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De toksicitetstegn og symptomer som blev set i dyrestudier efter høje doser lidocain skyldes påvirkningerne på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system. Der sås ikke bivirkninger som kunne relateres til stoffet i reproduktionsstudier ej heller viste Lidocain et mutagen potentiale i enten in vitro eller in vivo mutagenitets forsøg. Der er ikke udført cancer

studier med lidocain på grund af dette lægemiddels virkningsfelt og varigheden ved terapeutisk anvendelse.

Genotoksiske forsøg med lidocain viste ingen tegn på mutagent potentiale. En af lidocains metabolitter (2,6-xylydin) har vist svage aktivitetstegn i nogle genotoksiske forsøg. Metabolitten 2,6-xylydin har vist carcinogent potentiale i prækliniske toksikologiske forsøg, som undersøgte kronisk eksponering. En risikoevaluering som sammenligner den beregnede maksimumseksponering hos mennesker ved periodisk brug af lidocain med eksponeringen anvendt i de prækliniske studier indikerer en bred sikkerhedsmargen ved klinisk brug.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid. Methylparahydroxybenzoat (E218). Saltsyre/natriumhydroxid (til justering af pH). Natriummetabisulfit (E223). Vand til injektionsvæske.

### **6.2 Uforlideligheder**

Xylocain-Adrenalin injektionsvæske er en steril, isoton vandig opløsning med pH 3.3-5.0. Den indeholder natriummetabisulfit som antioxidant. Opløsningens pH er justeret med NaOH og/eller HCl. Hætteglas indeholder konserveringsmiddel.

Ved pH > 6,5 er opløseligheden af lidocain begrænset, hvilket må tages i betragtning i tilfælde af opblanding med alkaliske væsker (f.eks. carbonater), da udfældning af lidocain kan forekomme. Hvis adrenalin-holdige opløsninger blandes med alkaliske opløsninger, sker der en hurtig nedbrydning af adrenalin.

Undgå længerevarende kontakt mellem opløsninger, der indeholder adrenalin (lav pH), og metaloverflader (kanyler), da opløste metalioner, især kobberioner, kan fremkalde kraftig lokal irritation med ødemdannelse på injektionsstedet og fremskynde nedbrydningen af adrenalin.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Anvendes senest 3 dage efter anbrud.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved 2°C - 15°C. Må ikke fryses. Opbevares i original pakning.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hætteglas.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Der er risiko for mikrobiel kontaminering ved anvendelse af flerdosisbeholdere (hætteglas) og følgende forholdsregler bør iagttages:

- anvend sterilt injektionsudstyr til éngangsbrug.
- anvend steril kanyler og sprøjte til hvert nyt medicinudtag fra hætteglasset.
- udeluk at kontamineret materiale eller væske kan føres ind i hætteglasset.

På grund af adrenalins ustabilitet må opløsninger, der indeholder adrenalin, ikke steriliseres ved varmebehandling.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**Repræsentant**

Aspen Nordic  
Filial af Aspen Pharma Ireland  
Borupvang 3  
2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

01111

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. oktober 1955

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

31. januar 2018