

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xylocain 20 mg/g geeli

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää lidokaiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa lidokaiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Geeli.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xylocain-geeli on tarkoitettu aikuisille ja lapsille:

- paikallispuudutukseen kystoskopian, katetroinnin, virtsaputken sondeerauksen, koettimien asetuksen ja muiden virtsaputken sisäisten toimenpiteiden yhteydessä
- paikallispuudutukseen anoskopian, rektoskopian, sigmoidoskopian ja peräsuolen palpaation yhteydessä
- kivuliaan kystiitin ja uretriitin yhteydessä
- suunielun endoskooppisten toimenpiteiden (kuten gastroskopian, bronkoskopian ja intubaation) yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkärin tulee määrittää annos yksilöllisesti potilaan iän, painon ja terveydentilan mukaan.

Virtsaputken puudutus – miespotilaat

Jotta geelillä saavutetaan tehokas virtsaputken puudutus, virtsaputki on täytettävä kokonaan virtsarakon kaulan tasolle asti.

Virtsaputken pintapuudutus: Kivun lievitykseen tarvitaan 20 ml (= 400 mg lidokaiinihydrokloridia) geeliä. Ruiskusta puristetaan geeliä hitaasti virtsaputkeen, kunnes potilas ilmoittaa kiristävää tunnetta

tai kunnes noin ruiskullinen (10 ml = 200 mg lidokaiinihydrokloridia) on annosteltu. Tämän jälkeen asetetaan puristin aivan terskan taakse useiksi minuuteiksi, minkä jälkeen toinen ruisku geeliä tyhjennetään virtsaputkeen.

Kun paikallispuudutus on erityisen tärkeää, esim. sondeerauksen tai kystoskopian aikana, suurempia geelimääriä (esim. 30–40 ml) voidaan antaa 3–4 annoksena ja antaa geelin vaikuttaa 10 minuuttia ennen instrumentin asettamista. Rakkoon annosteltu geeli on tehokasta rakon alueen toimenpiteissä.

Virtsaputken puudutus – naispotilaat

Virtsaputken pintapuudutus: Ruiskusta puristetaan pieniä määriä, yleensä esim. 5–10 ml geeliä (100–200 mg lidokaiinihydrokloridia) kerrallaan, kunnes koko virtsaputki on täynnä. Riittävän puutumisen aikaansaamiseksi on syytä odotella useita minuutteja ennen urologisia toimenpiteitä.

Endoskopia

Riittävän kivunlievityksen aikaansaamiseksi on suositeltavaa käyttää 10–20 ml geeliä, ja pieni määrä voidaan annostella liukasteeksi instrumenttiin. Muihin lidokaiinivalmisteisiin yhdistettynä (esim. bronkoskopiassa) lidokaiinin kokonaisannos ei saa olla yli 400 mg.

Anoskopia ja rektoskopia

Jotta geelillä saavutetaan tehokas anorektaalinen puudutus, peräaukon kautta tulee annostella 5–10 ml geeliä. Anaalisiin ja rektaalisiin toimenpiteisiin voidaan käyttää enintään 20 ml. Kokonaisannos ei saa olla yli 400 mg lidokaiinia. Geelin annostelun jälkeen tulee odottaa muutamia minuutteja täyden puudutusvaikutuksen varmistamiseksi.

Henkitorven intubaatio

Noin 20 ml levitetään putken pinnalle juuri ennen sen asettamista henkitorveen. On varottava, ettei valmistetta pääse putken lumeniin.

1 ml geeliä painaa noin 1 g.

Pediatriset potilaat

Annos ei saa olla yli 6 mg/kg hoidettaessa alle 12-vuotiaita lapsia.

Yli 12-vuotiaiden lasten annos tulee suhteuttaa lapsen ikään ja painoon.

Vuorokaudessa ei saa antaa enempää kuin 4 annosta geeliä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille amidityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Liian suurten lidokaiiniannosten käyttö tai lyhyet annosvälit voivat aiheuttaa korkeita lidokaiinipitoisuuksia veressä ja akuutteja keskushermostoon, sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 4.9). Potilaita tulee kehottaa noudattamaan suositeltua annostusta huolellisesti.

Lidokaiinin imeytyminen haavojen pinnalta ja limakalvoilta on melko runsasta, ja erityisen voimakasta se on bronkuspöustosta. Lidokaiinigeelin imeytyminen nenänielusta vaihtelee, mutta on yleensä vähäisempää kuin muita lidokaiinivalmisteita käytettäessä. Virtsaputkeen ja virtsarakkoon annosteltaessa imeytyminen on vähäistä. Lidokaiinigeeliä tulee käyttää varoen, jos potilaalla on limakalvovaurioita aiotulla käyttöalueella.

Pintapuudutteiden käyttö suuontelussa saattaa vaikeuttaa nielemistä ja siten aiheuttaa aspiraation vaaran. Kielen tai poskien limakalvojen tunnottomuus voi lisätä puremisvamman riskiä.

Kun geeliä käytetään endotrakeaaliputken liukastamiseen, on varottava, ettei sitä joudu putken lumeniin. Geeli voi kuivua sisäpinnalle ja jättää siihen jäänteitä, jotka kaventavat lumenia. Harvoissa tapauksissa on raportoitu jäänteiden aiheuttaneen lumenin tukkeutumisen.

Jos on todennäköistä, että annos tai antotapa tulee aiheuttamaan korkeita lidokaiinipitoisuuksia veressä, tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen vakavien haittavaikutusten välttämiseksi:

- potilailla, joilla on osittainen tai täydellinen sydämen johtumishäiriö (2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos), sillä paikallispuudutteet voivat heikentää johtumista sydänlihaksessa.
- iäkkäillä ja huonokuntoisilla potilailla
- potilailla, joilla on vakava maksasairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta
- potilailla, joita hoidetaan ryhmän III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaronilla). Näiden potilaiden kohdalla tiivistä valvontaa ja EKG-seurantaa tulee harkita, sillä lidokaiinin ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden vaikutukset sydämeen voivat olla additiivisia (ks. kohta 4.5).

Xylocain-geeli on todennäköisesti porfyrogeenistä, ja siitä tulisi määrätä akuuttia porfyriaa sairastaville potilaille ainoastaan erittäin vahvoin ja kiireellisin perustein. Asianmukaisiin varotoimiin on ryhdyttävä kaikkien porfyriapotilaiden kohdalla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lidokaiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka saavat muita paikallispuudutteita tai lääkeaineita, jotka muistuttavat rakenteellisesti amidityyppisiä paikallispuudutteita, esim. rytmihäiriölääkkeitä (kuten meksiletiniä), sillä toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Lidokaiinilla ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeillä (kuten amiodaronilla) ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa. (Ks. kohta 4.4.)

Lidokaiinin puhdistumaa pienentävät lääkeaineet (esim. simetidiini ja beetasalpaajat) saattavat aiheuttaa toksisia pitoisuuksia plasmassa, kun lidokaiinia annetaan toistuvasti suurina annoksina

pitkällä aikavälillä. Tällaisilla yhteisvaikutuksilla ei pitäisi olla kliinistä merkitystä lyhytaikaisessa lidokaiinihoidossa suositelluilla annoksilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lidokaiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Lidokaiini läpäisee istukan.

Ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei kuitenkaan ole täysin selvitetty.

Pitkän kliinisen kokemuksen perusteella on syytä olettaa, että lidokaiinia on käytetty raskaana olevilla ja sukukypsässä iässä olevilla naisilla. Lidokaiinin haitallisista vaikutuksista lisääntymisprosesseihin, kuten epämuodostumien lisääntymisestä tai sikiöön kohdistuvista suorista tai epäsuorista vaikutuksista, ei ole näyttöä.

Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymis- ja kehitystoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3).

Xylocain-geelin tilapäistä käyttöä raskauden aikana voidaan harkita tarpeen mukaan, mikäli hyödyt arvioidaan mahdollisia riskejä suuremmiksi.

Imetys

Lidokaiini erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Lapsen kohdistuvat vaikutukset ovat epätodennäköisiä, kun Xylocain-geeliä käytetään suositeltuina annoksina. Xylocain-geeliä voidaan käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xylocain-geelillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Esiintyvyydet on ilmoitettu seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Seuraavassa taulukossa on luettelo haittavaikutusten esiintyvyyksistä:

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot (vaikeimmissa tapauksissa)

		anafylaktinen sokki).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Annostelukohdan ärsytys, kurkkukipu (intubaation jälkeen).
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Harvinainen	Akuutit toksiset oireet (korkeat lidokaiinipitoisuudet veressä tai yliannostus, ks. kohta 4.9).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Toksiset vaikutukset ilmenevät pääasiassa keskushermostossa ja sydän- ja verenkiertojärjestelmässä.

Akuutti systeeminen toksisuus

Suun kautta anto: Alle 50 mg:n määrät eivät ilmeisesti aiheuta riskiä pikkulapsille. 75 mg:n antaminen 2-vuotiaalle lapselle aiheutti lievän myrkytyksen, 100 mg:n antaminen 5 kuukauden ikäiselle lapselle aiheutti vakavan myrkytyksen, 300 + 300 mg:n antaminen 4 tunnin aikana 3,5-vuotiaalle lapselle aiheutti vakavan tai hyvin vakavan myrkytyksen, 400–500 mg:n antaminen 2-vuotiaalle lapselle aiheutti hyvin vakavan myrkytyksen ja 1 g:n antaminen 12 tunnin aikana 1-vuotiaalle lapselle aiheutti hyvin vakavan myrkytyksen. 600 mg:n antaminen aikuiselle aiheutti lievän myrkytyksen ja 2 g:n antaminen aikuiselle aiheutti keskivaikean myrkytyksen.

Parenteraalinen anto: 50 mg:n antaminen laskimoon 1 kuukauden ikäiselle lapselle aiheutti hyvin vakavaa toksisuutta. 200–400 mg:n antaminen infiltraatiopuudutuksena aikuiselle aiheutti vakavan myrkytyksen, ja 500 mg:n antaminen 80-vuotiaalle ja 1 g:n antaminen aikuisille laskimoon aiheutti hyvin vakavan myrkytyksen.

Paikallinen annostelu: Annoksen 8,6–17,2 mg/kg antaminen pienten lasten vaurioituneelle iholle aiheutti vakavan myrkytyksen.

Keskushermosto

Toksisuus ilmenee oireiden ja statuslöydösten asteittaisena pahenemisena.

Ensioireita ovat suun ympäristön ja kielen tunnottomuus, huimaus, levottomuus, pahoinvointi, kuulon muutokset (kuten kuuloaistimusten korostuminen ja tinnitus), euforia, sekavuus, lihasten nykiminen, puhevaikeudet, kalpeus ja hikoilu. Näköhäiriöt ja lihasvapina ovat vakavampia ja edeltävät yleistyvää kouristelua.

Tajuttomuutta ja grand mal -kouristuskohtauksia voi ilmetä, ja ne voivat kestää muutamasta sekunnista useaan minuuttiin. Hypoksia ja hyperkapnia kehittyvät nopeasti kouristusten jälkeen lisääntyneen lihastoiminnan ja normaalin hengityksen häiriintymisen vuoksi.

Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä hengityspysähdys. Asidoosi lisää paikallispuudutteiden toksisia vaikutuksia.

Toipuminen riippuu puudutteen metaboliasta ja poistumisesta keskushermostosta. Toipuminen voi olla nopeaa, jos käytetyt paikallispuuduteannokset eivät ole olleet suuria.

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Oireita esiintyy ainoastaan suurten systeemisten lidokaiinipitoisuuksien yhteydessä. Sydämeen kohdistuvia vaikutuksia ovat esimerkiksi vaikea hypotensio, bradykardia, rytmihäiriöt ja lopulta sydänpysähdys. Yksittäisissä tapauksissa on kuvattu methemoglobinemiaa.

Keskushermoston toksisuusoireet ilmenevät pienemmillä plasman lidokaiinipitoisuuksilla kuin sydän- ja verisuonivaikutukset ja yleensä edeltävät niitä, paitsi jos potilas on yleisanestesiassa tai voimakkaasti sedatoitu esim. bentsodiatsepiineilla tai barbituraateilla.

Hoito

Vakavat neurologiset oireet (kouristukset, keskushermostolama) tulee hoitaa oireenmukaisesti tukemalla hengitystä, antamalla antikonvulsivista lääkitystä (kuten diatsepaamia) ja tukemalla verenkiertoa riittävästi.

Mahdollista bradykardiaa voidaan hoitaa atropiinilla ja verenkierron vajaatoimintaa laskimonsisäisellä nesteytyksellä, dobutamiinilla ja mahdollisesti noradrenaliinilla. Myös efedriinin antamista voidaan kokeilla.

Jos sydän pysähtyy, elvytys on aloitettava välittömästi. Tällöin on erittäin tärkeää ylläpitää riittävää hapetusta, keuhkotuuletusta ja verenkiertoa sekä hoitaa asidoosi.

Lääkehiiltä tulee antaa suun kautta tapahtuneen yliannostuksen yhteydessä. Jos mahahuuhtelu on tarpeen, se on tehtävä letkulla ja endotrakeaalisen intubaation jälkeen.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisuudutteet, ATC-koodi: N01BB02.

Vaikutusmekanismi

Lidokaiini, kuten muutkin puudutteet, salpaa impulssien johtumisen reversiibelisti estämällä natriumionien pääsyn hermon solukalvon läpi soluun sisälle. Amidityyppisten puudutteiden arvellaan vaikuttavan hermojen solukalvon natriumkanavissa.

Paikallisuudutteilla voi olla salpaava vaikutus myös aivojen ja sydänlihaksen impulsseja välittävillä kalvoilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lidokaiinilla aikaansaadaan nopea ja tehokas limakalvojen puutuminen sekä kitkaa vähentävä liukkaus. Vesiliukoisesta geelistä, jolle on ominaista korkea viskositeetti ja alhainen pintajännitys, lidokaiini pääsee läheiseen ja pitkäaikaiseen kosketukseen kudoksen kanssa. Puutuminen on tehokasta sekä pitkään kestävä (noin 20–30 min) ja tapahtuu nopeasti (noin 5 minuutissa annostelualueesta riippuen).

Jos liian suuri määrä puudutetta joutuu nopeasti verenkiertoon, ilmenee toksisia oireita alkaen keskushermostosta ja sydän- ja verenkiertoelimistöstä.

Keskushermostotoksisuus (ks. kohta 4.9) ilmenee jo pienemmillä plasman pitoisuuksilla ja edeltää yleensä sydän- ja verenkiertojärjestelmän vaikutuksia. Paikallisuudutteiden suora vaikutus sydämeen hidastaa johtumista, heikentää sydämen supistusvoimaa ja saattaa aiheuttaa sydänpysähdyksen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Limakalvoille annostellun lidokaiinin imeytymisnopeus ja imeytyvä määrä riippuvat pitoisuudesta ja kokonaisannoksesta, annostelupaikasta ja vaikutusajan pituudesta. Lidokaiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, mutta vain pieni määrä erittyy muuttumattomana verenkiertoon maksan ensikierron metabolian vuoksi.

Lidokaiinigeelin imeytyminen nenänielusta on tavallisesti vähäisempää kuin muiden lidokaiinivalmisteiden. Lidokaiinin pitoisuudet veressä ovat olleet melko pieniä ja alle toksisuusrajan tilanteissa, joissa Xylocain-geeliä on käytetty virtsaputken ja virtsarakon alueella jopa 800 mg:n annoksina.

Jakautuminen

Normaalisti noin 65 % lidokaiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Amidipaikallisuudutteet sitoutuvat pääasiassa happamaan alfa₁-glykoproteiiniin, mutta myös albumiiniin. Lidokaiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukan luultavasti passiivisen diffuusion avulla.

Biotransformaatio

Lidokaiini metaboloituu pääasiallisesti maksassa.

Lidokaiini eliminoituu pääasiallisesti maksametabolian kautta muuttumalla N-dealkylaatioissa monoetyyliglysiiniksyliidiksi (MEGX), jota seuraa hydrolyysi 2,6-ksyliidiksi ja hydroksylaatio 4-hydroksi-2,6-ksyliidiksi. MEGX saattaa vielä dealkyloitua glysiiniksyliidiksi (GX). Aktiivisen MEGX-metaboliitin pitoisuudet plasmassa vaikuttavat olevan samaa luokkaa kuin lähtöaineen. GX:llä on pidempi puoliintumisaika (noin 10 tuntia) kuin laskimoon annetulla lidokaiinilla, ja se saattaa kertyä pitkään jatkuvassa annostelussa.

Ihmisen maksan mikrosomeista saadut tulokset ovat osoittaneet, että CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymit ovat tärkeimmät lidokaiinin metaboliaan osallistuvat CYP-isoformit.

Eliminaatio

Noin 90 % laskimoon annetusta lidokaiinista erittyy erilaisten metaboliittien muodossa ja alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Päämetaboliitti virtsassa on 4-hydroksi-2,6-ksyliidikonjugaatti, joka vastaa noin 70–80 %:sta virtsaan erittyneestä määrästä. Lidokaiinin ja MEGX:n eliminaation puoliintumisajat ovat tavallisesti 1,5–2 tuntia ja 2,5 tuntia laskimoon annetun bolusannoksen jälkeen. Lidokaiinin nopean metabolian vuoksi muutokset maksan toiminnassa saattavat vaikuttaa lidokaiinin kinetiikkaan. Puoliintumisaika saattaa pidentyä kaksinkertaiseksi tai enemmänkin potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta lidokaiinin kinetiikkaan, mutta voi lisätä metaboliittien kertymistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa suurten lidokaiiniannosten aiheuttama toksisuus koostui vaikutuksista keskushermostoon ja sydän- ja verisuonijärjestelmään.

Lidokaiinilla ei todettu mutageenista vaikutusta in vitro- tai in vivo -genotoksisuustutkimuksissa. Lidokaiinin karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Lidokaiinin metaboliitti, 2,6-ksyliidiini, osoitti heikkoa aktiivisuutta joissakin genotoksisuustutkimuksissa. Pitkäaikaisaltistusta arvioivissa prekliinisissä tutkimuksissa 2,6-ksyliidiinimetaboliitilla osoitettiin olevan karsinogeenisiä ominaisuuksia. Riskiarvioinnit, joissa laskennallista epäsäännöllisen käytön maksimialtistusta ihmisellä verrattiin prekliinisten tutkimusten altistukseen, osoittivat laajaa turvallisuusmarginaalia kliinisessä käytössä.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystä selvittäneissä tutkimuksissa, joissa lidokaiinia annettiin organogeneesin aikana, ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia. Kaniineilla havaittiin alkiotoksisuutta emolle toksisilla annoksilla. Kun rotille annettiin emolle toksisia annoksia tiineyden loppuvaiheessa ja imetyksen aikana, todettiin poikasten syntymänjälkeisen eloonjäännin heikentymistä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Suolahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoko:

Xylocain-geeli: Steriilit, kertakäyttöiset, muovista (polypropeenista) valmistetut esitäytetyt ruiskut:
10 x 10 g ja 10 x 20 g

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Muoviruiskut eivät sisällä säilytysainetta, ja ne on tarkoitettu kertakäyttöön.

Kertakäyttöruiskut (steriilit)

Poista suojarahaperi. Kiinnitä ruiskun mäntä harmaaseen kumitulppaan myötäpäivään kiertämällä. Jatka kiertämistä, kunnes kumitulppa pyörii. Murra sinetti vääntämällä ja vetämällä sitä samanaikaisesti. Varmista, että sinetti on kokonaan poistettu. Tarkista ruisku ja varmista, ettei geelissä ole muovikappaleita. Ruisku on nyt käyttövalmis. Poista ilma ruiskusta niin, että geeli ulottuu ruiskun kärkeen ennen annostelua. Käyttöohjeet on painettu pakkaukseen.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8 MYYNTILUVAN NUMEROT

9058

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.7.1985 / 30.5.2008

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Xylocain 20 mg/g gel

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g gel innehåller lidokainhydrokloridmonohydrat motsvarande 20 mg lidokainhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Gel.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xylocain gel är indicerat för vuxna och barn vid:

- Lokalbedövning för cystoskopi, kateterisering, uretral sondering, införing av sonder och andra intrauretrala åtgärder
- Lokalbedövning för anoskopi, rektoskopi, sigmoidoskopi och rektal palpation
- Smärtsam cystit och uretrit
- Endoskopiska orofaryngeala åtgärder (såsom gastroskopi och bronkoskopi och intubering).

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkaren ska fastställa dosen baserat på den enskilda patientens ålder, vikt och hälsotillstånd.

Anestesi av uretra – manliga patienter

För effektiv gelanestesi av uretra krävs att hela uretran fylls ända upp till blåshalsen.

Ytanestesi av uretra: För smärtlindring krävs 20 ml (= 400 mg lidokainhydroklorid) gel. Gelen ska administreras långsamt från sprutan inuti uretran tills patienten känner att det spänner eller tills ungefär en spruta med gel (10 ml = 200 mg lidokainhydroklorid) har administrerats. En penisklämma ska placeras precis bakom glans i flera minuter varefter ytterligare en spruta med gel ska tömmas inuti uretran.

När lokalanestesi är särskilt viktig, t.ex. vid sondering eller cystoskopi, kan en större mängd gel (t.ex. 30-40 ml) administreras i 3-4 portioner och få verka i 10 minuter innan instrument förs in. När gelen administreras inuti urinblåsan är den effektiv för åtgärder som utförs i detta område.

Anestesi av uretra – kvinnliga patienter

Ytanestesi av uretra: Administrera små portioner, vanligtvis t.ex. 5-10 ml gel (100–200 mg lidokainhydroklorid), från sprutan tills hela uretran har fyllts. För att uppnå adekvat anestesi ska man vänta flera minuter innan några urologiska ingrepp utförs.

Endoskopi

Administrering av 10-20 ml gel rekommenderas för att uppnå adekvat smärtlindring och en liten mängd kan appliceras för att smörja in instrumentet. Vid kombination med andra lidokainprodukter (t.ex. vid bronkoskopi) ska den totala dosen lidokain inte överskrida 400 mg.

Anoskopi och rektoskopi

5–10 ml ska instilleras genom anus för effektiv anorektal gelanestesi. Upp till 20 ml kan användas för anala och rektala åtgärder. Den totala dosen ska inte överskrida 400 mg lidokain. Vänta några minuter efter att gelen har instillerats för att uppnå full anestesi.

Tracheal intubation

Ungefär 2 ml ska appliceras på tubens yta precis före inläggningen. Försiktighet ska iakttas så att gelen inte kommer in i tuben.

1 ml gel väger cirka 1 g.

Pediatrik population

Dosen ska inte överskrida 6 mg/kg vid behandling av barn under 12 år.
Dosen för barn över 12 år ska vara i proportion till deras ålder och vikt.
Inte mer än 4 doser gel får ges under en 24-timmarsperiod.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För höga doser lidokain eller korta intervaller mellan doserna kan resultera i höga lidokainnivåer i blodet, akuta toxiska effekter i centrala nervsystemet (CNS) och i kardiovaskulära systemet (se avsnitt 4.9). Patienterna ska rådask att noggrant följa de rekommenderade doserna.

Absorptionen av lidokain från sårtytor och slemhinnor är relativt hög och särskilt hög från bronkialträdet. Absorptionen av lidokain från nasofarynx varierar, men är vanligtvis lägre med gel än med andra lidokainprodukter. Efter administrering inuti uretran och urinblåsan är absorptionen låg. Lidokain gelen ska användas med försiktighet hos patienter som har skadade slemhinnor i området där gelen ska appliceras.

Orofaryngeal användning av ytanestetika kan interferera med sväljning och därmed leda till risk för aspiration. Domning i tungan eller kindslemhinnan kan öka risken för bettskador.

När gelen används för smörjning av endotrakealtub ska försiktighet iakttas så att den inte kommer in i tuben. Gelen kan torka på innerytan och därmed lämna rester som gör att lumen blir smalare. Sådana rester som orsakar ocklusion av lumen har rapporterats i sällsynta fall.

Om dosen eller administreringsmetoden sannolikt leder till höga lidokainnivåer i blodet ska detta läkemedel användas med försiktighet för att förhindra allvarliga biverkningar:

- Hos patienter med partiellt eller komplett hjärtblock (AV-block II eller III), eftersom lokalanestetika kan försämra överledningen i myokardiet.
- Hos äldre patienter och funktionsnedsatta patienter.
- Hos patienter med svår leversjukdom eller svår njursvikt.
- Patienter som behandlas med antiarytmika i klass III (t.ex. amiodaron) ska stå under noggrann övervakning och EKG-övervakning bör övervägas, eftersom de kardiella effekterna av lidokain och antiarytmika i klass III kan vara additiva (se avsnitt 4.5).

Xylocain gel är troligtvis porfyrinogen och ska endast förskrivas till patienter med akut porfyri med starka eller akuta indikationer. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas för alla patienter med porfyri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lidokain ska användas med försiktighet hos patienter som andra lokalanestetika eller medel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika av amidtyp, t.ex. antiarytmika (såsom mexiletin), eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Inga interaktionsstudier har utförts med lidokain och antiarytmika i klass III (såsom amiodaron), men försiktighet bör iakttas. (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som minskar clearance av lidokain (t.ex. cimetidin eller betablockerare) kan orsaka potentiellt toxiska plasmakoncentrationer när lidokain ges i upprepade höga doser under en lång tidsperiod. Sådana interaktioner bör inte ha någon klinisk relevans vid korttidsbehandling med lidokain i rekommenderade doser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller en begränsad mängd data från användning av lidokain hos gravida kvinnor. Lidokain passerar placentan.

Risken för människa har dock inte undersökts fullständigt.

Baserat på en lång klinisk erfarenhet är det rimligt att anta att lidokain har använts hos gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Det finns inga evidens för att lidokain har en negativ inverkan på reproduktionsprocessen, såsom ökade missbildningar eller direkta eller indirekta effekter på fostret.

Djurstudierna är otillräckliga vad gäller reproduktions- och utvecklingstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Tillfällig användning av Xylocain gel kan vid behov övervägas under graviditet när det bedöms att nytta överväger de potentiella riskerna.

Amning

Lidokain utsöndras i små mängder i bröstmjölk hos människa. En effekt på barnet är inte sannolik när Xylocain gel används i rekommenderade doser. Xylocain gel kan användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xylocain gel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningslista i tabellform

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande tabell listar biverkningsfrekvenserna:

Organsystem	Frekvensklassificering	Biverkning av läkemedlet
Immunsystemsjukdomar	Sällsynta	Allergiska reaktioner (anafylaktisk chock i de allvarligaste fallen).
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Ingen känd frekvens	Irritation på appliceringsstället, halsont (efter intubering)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta	Akuta toxiska symtom (höga lidokainhalter i blodet eller överdosering, se avsnitt 4.9).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom

Toxiska reaktioner härrör främst från det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

Akut systemisk toxicitet

Oral administrering: Mängder under 50 mg förefaller inte utgöra någon risk för små barn. 75 mg till ett barn på 2 år orsakade lindrig intoxikation, 100 mg till ett barn på 5 månader orsakade allvarlig intoxikation, 300 + 300 mg inom 4 timmar till ett barn på 3,5 år orsakade allvarlig eller mycket allvarlig intoxikation, 400–500 mg till ett barn på 2 år orsakade mycket allvarlig intoxikation och 1 g under 12 timmar till ett barn på 1 år orsakade mycket allvarlig intoxikation. 600 mg till en vuxen orsakade lindrig intoxikation och 2 g till en vuxen orsakade måttlig intoxikation.

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

Lokal administrering 8,6–17,2 mg/kg till unga barn när det applicerades på huden vid skada orsakade svår intoxikation.

Centrala nervsystemet

Toxicitet manifesteras av gradvis försämring av symtom och statusfynd.

Det första symtomen inkluderar domningar runt munnen och tungan, yrsel, rastlöshet, illamående, hörseländringar (såsom ljudöverkänslighet och tinnitus), eufori, förvirring och muskelryckningar, talsvårigheter, blekhet, svettningar. Synstörningar och muskeltremor är allvarligare och föregår debuten av generaliserade krampanfall.

Medvetslöshet och grand mal-krampanfall kan följa och dessa kan pågå i allt från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppstår snabbt efter krampanfallen på grund av den ökade muskelaktiviteten och interferensen med normal andning.

I svåra fall kan apné uppkomma. Acidosis gör att de toxiska effekterna från lokalbedövningsmedel ökar.

Återhämtningen beror på lokalbedövningsmedlets metabolism och dess eliminering från det centrala nervsystemet. Återhämtningen kan vara snabb såvida inte stora doser av lokalbedövningsmedlet har administrerats.

Kardiovaskulära effekter

Symtomen ses endast i fall med höga systemiska lidokainkoncentrationer. Effekterna på hjärtat inkluderar svår hypotoni, bradykardi, arytmier och så småningom hjärtstillestånd. Methemoglobinemi har beskrivits i enstaka fall.

Toxicitet i centrala nervsystemet föregår i allmänhet de toxiska kardiovaskulära effekterna. Detta gäller dock inte om patienten står under narkos eller är djupt sövd med läkemedel som bensodiazepiner eller barbiturater.

Behandling

Behandling av allvarliga neurologiska symtom (krampanfall, CNS-depression) ska vara symptomatisk och bestå av andningsstöd, administrering av antiepileptika (såsom diazepam) och tillräckligt cirkulationsstöd.

Vid bradykardikan kan atropin sättas in och cirkulationssvikt kan behandlas med i.v. vätskor, dobutamin och möjligtvis noradrenalin. Det går även att prova med efedrin.

Vid hjärtstillestånd ska återupplivning påbörjas omedelbart. Det är mycket viktigt att upprätthålla optimal syresättning, ventilation och cirkulation samt att behandla acidosis.

Aktivt kol vid oral överdosering. Om magsköljning krävs ska detta utföras via en slang och efter inläggning av endotrakealtub.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, ATC-kod: N01BB02.

Verkningsmekanism

Liksom andra lokalanestetika kan lidokain orsaka en reversibel blockad av impulsledningen genom att förhindra det ingående flödet av natriumjoner genom nervcellsmembranet. Lokalanestetika av amidtyp förmodas verka inuti nervcellsmembranets natriumkanaler.

Lokalanestetika kan även ha antagonistiska effekter på impulsledande membran i hjärnan och myokardiet.

Farmakodynamisk effekt

Lidokain ger snabb och effektiv bedövning av slemhinnan och friktionsminskade smörjning. Den vattenlösliga gelen, som kännetecknas av hög viskositet och låg ytspänning, gör att lidokain kommer i nära och långvarig kontakt med vävnaden. Detta resulterar i effektiv och långverkande (cirka

20-30 min) anestesi som uppnås snabbt (inom ungefär 5 minuter, beroende på applikationsstället). Om alltför stora mängder lokalanestetika snabbt når cirkulationen uppträder toxiska symtom som härrör från det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

Toxicitet i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.9) uppträder redan vid lägre plasmakoncentrationer och föregår vanligen de kardiovaskulära effekterna. Direkta effekter av lokalanestetika på hjärtat omfattar långsammare överledning, nedsatt kontraktionsstyrka i hjärtat och eventuellt hjärtstillestånd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När lidokain administreras på slemhinnor är absorptions hastigheten och den absorberade mängden beroende av koncentrationen och den totala mängd som har administrerats samt applikationsstället och exponeringstiden. Lidokain absorberas också väl från magtarmkanalen, men på grund av den hepatiska förstapassagemetabolismen är det endast en liten mängd som utsöndras i cirkulationen i oförändrad form.

Absorptionen av lidokaingel från nasofarynx är vanligtvis lägre än för andra lidokainprodukter. Blodkoncentrationerna av lidokain efter administrering av Xylocain gel i uretran och urinblåsan i doser på upp till 800 mg är tämligen låga och ligger under de toxiska nivåerna.

Distribution

Normalt är ungefär 65 % av lidokain bundet till plasmaproteiner. Lokalanestetika av amidtyp är huvudsakligen bundna till alfa₁-syra-glykoprotein men även till albumin. Lidokain passerar blod-hjärnbarriären och placentabarriären, förmodligen via passiv diffusion.

Metabolism

Lidokain metaboliseras främst i levern.

Lidokain elimineras primärt via metabolism i levern via N-dealkylering till monoetylglycinylidid (MEGX), följt av hydrolys till 2,6-xylidin och hydroxylering till 4-hydroxi-2,6-xylidin. MEGX kan även dealkyleras vidare till glycinylidid (GX). Den aktiva metaboliten MEGX tycks förekomma i ungefär samma plasmakoncentrationer som modersubstansen. GX har en längre halveringstid (ungefär 10 timmar) än intravenöst lidokain och kan ackumuleras under långvarig administrering.

Resultat från humana levermikrosomer demonstrerade att CYP1A2- och CYP3A4-enzymerna är de huvudsakliga CYP-isoformerna som är involverade i lidokainmetabolism.

Eliminering

Cirka 90 % av det lidokain som administreras intravenöst utsöndras i form av olika metaboliter och mindre än 10 % utsöndras oförändrat i urinen. Den primära metaboliten i urinen är ett konjugat av 4-hydroxi-2,6-xylidin, som svarar för ungefär 70-80 % av den dos som utsöndras i urinen. Halveringstiden för eliminering av lidokain och MEGX efter en intravenös bolusdos är vanligtvis 1,5–2 timmar respektive 2,5 timmar. På grund av lidokains snabba metabolism kan förändringar i leverfunktionen påverka kinetiken för lidokain. Halveringstiden kan fördubblas eller fördröjas ännu mer hos patienter med leversvikt. Njursvikt påverkar inte lidokainkinetiken men kan göra att

ackumuleringen av metaboliter ökar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den toxicitet som orsakades av höga doser lidokain i djurstudier hade effekter på centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

Lidokain visade ingen mutagen potential i gentoxicitetsstudier som utfördes *in vitro* och *in vivo*. Lidokains karcinogena potential har inte studerats. En metabolit från lidokain, 2,6-xylidin, uppvisade en svag aktivitet i vissa gentoxicitetstester. Metaboliten 2,6-xylidin har visats ha karcinogen potential i prekliniska studier där kronisk exponering utvärderades. Riskbedömningar, där den beräknade maximala exponeringen hos människa vid oregelbunden användning jämförs med exponeringen som används i prekliniska studier, tyder en bred säkerhetsmarginal vid klinisk användning.

I studier av embryo-/fosterutveckling hos råtta och kanin som fick lidokain under organogenesis observerades inga teratogena effekter. Embryotoxicitet observerades hos kanin vid en dos som orsakar maternell toxicitet. Avkomma från råtta som behandlats med en dos som orsakar maternell toxicitet under den senare delen av dräktigheten och vid amning hade en minskad postnatal överlevnad.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlek:

Xylocain gel: Sterila förfyllda plastsprutor (polypropen) för engångsbruk, 10 x 10 g respektive 10 x 20 g.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Plastsprutorna innehåller inga konserveringsmedel och är avsedda för engångsbruk.

Engångssprutor (sterila)

Ta bort skyddspappret. Skruva fast sprutkolven medurs i den grå gummiproppen. Fortsätt att skruva tills gummiproppen roterar. Vrid och dra samtidigt för att bryta förseglingen. Inspektera förseglingen för att säkerställa att den har avlägsnats helt och hållet. Inspektera sprutan för att säkerställa att det inte finns några plastfragment i gelen. Sprutan är nu klar att användas. Pressa ut luften, så att gel når sprutspetsen innan instillationen görs. Bruksanvisningen finns tryckt på förpackningen.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

11 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9058

12 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

3.7.1985 / 30.5.2008

13 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.11.2023