 25. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Xion, injektionsvæske, opløsning**

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

 27892

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Xion

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder:

Lidocainhydrochlorid 20,0 mg

Adrenalin (som adrenalintartrat) 0,0125 mg

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natriumchlorid 5,80 mg

Natriummetabisulfit 0,55 mg

1 cylinderampul (1,8 ml) indeholder 36 mg lidocainhydrochlorid og 0,0225 mg adrenalin (som adrenalintartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektionsvæske, opløsning.

 Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lokal infiltrations- og nerveblokanæstesi i forbindelse med dentale indgreb.

Xion er beregnet til voksne, unge og børn over 4 år.

**4.2 Dosering og administration**

Kun til dental, anæstesiologisk anvendelse.

Dosering

Dosering skal justeres individuelt i henhold til det område, der skal bedøves, vaskularisation af vævet og den anvendte anæstesiteknik.

De anbefalede doser i henhold til de anvendte teknikker er beskrevet i tabellen nedenunder.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Dental Anæstesiteknik | Anbefalet dosis | Voksne(70 kg) | Børn |
| Barn på 20 kg | Barn på 40 kg |
| Infiltrationsanæstesi eller terminal anæstesi | i ml opløsning | 1 ml | 0,3 ml | 0,6 ml |
| i mg lidocain HCl | 20 mg | 6 mg | 12 mg |
| Nerveblok anæstesi | i ml opløsning | 1,5 – 2 ml | 0,4 – 0,6 ml | 0,8 – 1 ml |
| i mg lidocain HCl | 30 – 40 mg | 8 – 12 mg | 16 – 20 mg |

*Maksimal dosis*

- Voksne

Den maksimale dosis over en periode på 24 timer må hverken overstige 7 mg/kg legemsvægt eller 500 mg lidocain hos voksne.

Dernæst skal den maksimale adrenalindosis begrænses til 0,2 mg (16 ml) pr anvendelse for en rask patient og 0,04 mg (3,2 ml) pr gang for en patient med en klinisk svær kardiovaskulær sygdom. Disse maksimum-doser er ikke afhængige af patientens vægt.

- Børn

Dosis skal justeres i henhold til patientens alder og vægt, samt den operationstype, der skal udføres, og må ikke overstige 5 mg/kg legemsvægt.

Brugen af Xion er kontraindiceret til børn under 4 år.

- Specielle populationer

Forhøjede plasmaniveauer af Xion kan forekomme hos ældre patienter, pga. nedsatte metaboliske processer og mindre fordelingsvolumen.

Risikoen for akkumulering af Xion er forhøjet, efter gentagen applikation. En lignende virkning kan følge fra svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Derfor anbefales en lavere dosis i disse tilfælde.

Administration

Til injektion/oromukosal anvendelse.

For at undgå intravaskulær injektion, skal der altid forsigtigt udføres aspirationskontrol i mindst to plan (rotation af kanylen med 180°). Injektionshastigheden bør ikke overstige 0,5 ml pr. 15 sekunder, dvs. 1 cylinderampul pr. minut.

**4.3 Kontraindikationer**

Xion er kontraindiceret i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Brugen af Xion er kontraindiceret til børn under 4 år.

På grund af indholdet af lidocain er Xion kontraindiceret i tilfælde af:

* kendt allergi eller overfølsomhed over for lokalanæstesi af amidtypen
* svære forstyrrelser af det atrioventrikulære ledningssystem, som ikke er kompenseret af en pacemaker
* nedsat kolinesteraseaktivitet i plasma
* svær blodkoagulationsforstyrrelse
* degenerative nervesygdomme

På grund af indholdet af adrenalin er Xion kontraindiceret i tilfælde af:

* + - ustabil angina pectoris
		- nylig myokardieinfarkt
		- nylig bypassoperation i koronararterierne
		- refraktær arytmi og paroksysmal eller højfrekvent takykardi, vedvarende arytmi
		- svær ubehandlet eller ukontrolleret hypertension
		- ubehandlet eller ukontrolleret kronisk hjertesvigt
		- samtidig behandling med monoaminooxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) eller tricykliske antidepressiva (se pkt. 4.5)

På grund af indholdet af metabisulfit er Xion kontraindiceret i tilfælde af:

* + - allergi eller overfølsomhed over for sulfit
		- svær bronkial astma

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

Utilsigtet intravaskulær injektion kan være forbundet med krampeanfald, efterfulgt af lammelse af centralnervesystemet eller kardiorespiratorisk stop. Genoplivningsudstyr, ilt og andre lægemidler til genoplivning bør være tilgængelige til øjeblikkelig brug*.*

Under behandling med antikoagulantia (f.eks. heparin eller acetylsalicylsyre) bør det tages i betragtning, at blødningstendensen kan være forhøjet, og at en utilsigtet vasopunktur under indgivelse af lokalanæstesi kan føre til alvorlig blødning.

Sportsudøvere skal advares om, at dette lægemiddel indeholder et aktivt stof, der sandsynligvis giver et positivt resultat i anti-doping tests.

Injektion af dette lægemiddel skal undgås i inficerede områder.

Tilstedeværelse af natriummetabisulfit som hjælpestof kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylakse-lignende reaktioner og bronkospasme hos modtagelige patienter, især hvis de har astma eller allergi i anamnesen.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (22 mg) natrium pr. ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Forholdsregler ved brug

Produktet bør indgives med forsigtighed hos patienter med nedsat kardiovaskulær funktion, da deres evne til at kompensere for funktionelle ændringer forbundet med forlænget atrioventrikulær konduktion, forårsaget af dette lægemiddel, kan være nedsat (se pkt. 4.3).

Forsigtighed bør udvises hos patienter med AV-blok II eller III eftersom lokalanæstetika kan sænke myokardiets ledningsevne.

Xion skal anvendes med forsigtighed hos patienter med:

* angina pectoris
* arteriosklerose
* nedsat blodkoagulation
* diabetes mellitus
* svært nedsat leverfunktion
* lungesygdomme – især allergisk astma
* epilepsi
* fæokromocytom
* snævervinklet glaukom
* tyreotoksikose

**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 methyldopa kan give udtalt blodtryksstigning på grund af en methyldopa-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 halogerenede 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 og- metoprolol) kan føre til potentielt toksiske plasmakoncentrationer når lidocain gives som gentagne høje doser over en længere tidsperiode. Disse interaktioner 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 beskeden 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 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Selvom dyreforsøg ikke har bevist skader på fostret, bør Xion ikke gives under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Indgivelsen af Xion under graviditet kan forårsage føtal bradykardi på grund af indholdet af lokalanæstesi, samt en reduktion i intrauterin blodgennemstrømning på grund af indholdet af adrenalin, især i tilfælde af en utilsigtet intravaskulær injektion.

Amning

Lidocain kan udskilles i modermælken, men i så små mængder, at der generelt ikke er nogen risiko for, at dette påvirker den nyfødte. Det er ukendt, om adrenalin udskilles i brystmælken eller ej, men det er ikke sandsynligt, at det påvirker det ammende barn. Derfor anses Xion for at kunne anvendes under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Xion påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, og kan midlertidigt påvirke den mentale funktion og koordination, afhængig af dosis af lokalanæstesi.

Tandlægen skal i hvert tilfælde vurdere den mulige påvirkning af sikkerheden, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner. Patienten bør ikke forlade tandlægeklinikken før mindst 30 minutter efter injektionen.

**4.8 Bivirkninger**

Xions 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 antioxidanten natriummetabisulfit.

Neurologiske komplikationer

Nervebeskadigelse- og neuropati, 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).

|  |  |
| --- | --- |
| **Hjerte** |  |
| Almindelig (1/100 til <1/10) | Bradykardi. |
| Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Hjertestop, arytmier. |
| Frekvens ikke kendt | Overledningsblok, negativ inotrop effekt (ved meget høje doser), palpitationer. |
| **Nervesystemet**  |  |
| Almindelig (1/100 til <1/10) | Paræstesier, svimmelhed. |
| Ikke almindelig (1/1.000 til <1/100) | Tegn og symptomer på CNS toksicitet (kramper, cirkumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, hyperakusi, synsforstyrrelser, bevidstløshed, tremor, eufori, tinnitus, dysartri, CNS-depression). |
| Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Neuropati, perifere nerveskader, arachnoidit. |
| Frekvens ikke kendt | Apopleksi, døsighed, hovedpine, kolde ekstremiteter, svaghed.  |
| **Øjne** |  |
| Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Diplopi. |
| Frekvens ikke kendt | Tågesyn.  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |  |
| Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Respirationsdepression. |
| Frekvens ikke kendt | Dyspnø, pulmonalt ødem. |
| **Mave-tarmkanalen**  |  |
| Meget almindelig (1/10) | Kvalme.  |
| Almindelig (1/100 til <1/10) | Opkastning |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Frekvens ikke kendt | Hyperglykæmi. |
| **Vaskulære sygdomme**  |  |
| Meget almindelig (1/10) | Hypotension. |
| Almindelig (1/100 til <1/10) | Hypertension. |
| **Immunsystemet**  |  |
| Sjælden (1/10.000 til <1/1.000) | Allergiske reaktioner, anafylaktisk reaktion/shock. |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |
| 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. Sundhedspersoner 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)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

Utilsigtede intravaskulære injektioner af lokalanæstesi kan forårsage øjeblikkelige systemiske toksiske reaktioner. I tilfælde af en overdosis, kan en systemisk toksicitet forekomme senere (15–60 minutter efter injektion). Toksicitet manifesteres først i centralnervesystemet, og dernæst følger det kardiovaskulære system. Hos pædiatriske patienter er det svært at opdage de første tegn på toksicitet fra lokalanæstesien, når lokalanæstesi indgives under generel anæstesi.

*Toksicitet på centralnervesystemet*

De første symptomer omfatter agitation, en følelse af at være påvirket, følelsesløshed i læber og tunge, paræstesier rundt om munden, svimmelhed, syns- og høreforstyrrelser og summen for ørerne. Taleproblemer, muskelstivhed og spasmer er alvorligere symptomer og opstår før generaliserede krampeanfald. Der kan endda forekomme respirationsstop i svære tilfælde. Acidose forøger de toksiske virkninger af anæstetika. En bedring afhænger af metabolismen af lokalanæstesi og fordelingen væk fra det centrale nervesystem. Dette forekommer hurtigt, hvis store mængder af lægemidlet ikke er injiceret.

*Hjerte-kar-systemet*

Symptomerne associeret med lokalanæstesi kan omfatte fald i blodtrykket, bradykardi, arytmi og hjertestop som et resultat af høje systemiske koncentrationer af lokalanæstesi.

Symptomerne forbundet med adrenalin er varmefølelse, svedtendens, acceleration af hjerterytmen, hovedpiner, forhøjet blodtryk, anginøse sygdomme, takykardi, takyarytmi og hjertestop.

 Behandling

*Generelle grundlæggende forholdsregler*

Hvis der opstår bivirkninger, skal applikationen af lokalanæstesi stoppes. Forholdsregler skal fokusere på opretholdelse/genopretning af vitale funktioner for respiration og cirkulation, indgivelse af oxygen og intravenøs adgang.

*Særlige forholdsregler*

* Hypertension: Løftning af overkroppen, om nødvendigt sublingual glycerylnitrat.
* Krampeanfald: Beskyt patienterne mod faldskader, og giv om nødvendigt benzodiazepiner (dvs. diazepam intravenøst).
* Hypotension: Horisontal position, benene løftes, om nødvendigt vasopressorer (dvs. intravenøs Ephedrin).
* Bradykardi: Evt. intravenøs indgift af Atropin.
* Anafylaktisk shock: Intravenøs væsketerapi, om nødvendigt intravenøst adrenalin og intravenøst kortison. Kontakt akutlægen.
* Kardiovaskulært stop: Øjeblikkelig hjerte-lunge genoplivning, kontakt akutlægen.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika, amider. ATC-kode: N 01 BB 52

Som andre lokalanæstetika blokerer lidocain reversibelt natriumionernes mobilitet gennem nervemembranen, hvilket forhindre forplantningen af impulser langs nervefibre.

Ved høje doser har lidocain en quinidin-lignende virkning på myokardiet, dvs. det har en hæmmende virkning på hjertets kontraktilitet og overledning. Alle former for lokalanæstetika stimulerer det centrale nervesystem, og kan fremkalde angst, rastløshed og rysten.

Begyndelsen og varigheden af lidocains virkning øges ved at tilføje adrenalin som vasokonstriktor. Derved udsættes absorptionen af anæstetika, og der opnås en større koncentration over en længere periode. Muligheden for systemiske bivirkninger reduceres også.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Lidocain absorberes hurtigt efter intramuskulær og oromukosal injektion. Fordelingsvoluminet (Vdis) er 1,30 l/kg og clearance (Cl) er 0,85 l/kg/time. Eliminationshalveringstiden (t ½) er 1,6 timer. Cirka 2 % af lidocain udskilles uomdannet gennem nyrerne. Lidocain gennemgår first-pass metabolisme i leveren. Metaboliseres i leveren via Cytokrom P450 3A4. Hovedparten metaboliseres, først til monoethylglycinexylidid (MEGX), der er en aktiv metabolit med en antiarytmisk effekt svarende til 83 % i forhold til lidocain. MEGX videremetaboliseres derefter til glycinexylidid (GX) og 2,6-xylidin. GX har en antiarytmisk effekt svarende til 10-26 % i forhold til lidocain. Metabolitten 2,6-xylidin omdannes til 4-hydroxy-2,6-xylidin og sidstnævnte er hovedmetabolitten i urin. Nedsat nyrefunktion påvirker ikke kinetikken, men kan øge akkumuleringen af metabolitter.

Op til 70 % findes i urinen som 4-hydroxy-2,6-xylidin. Eliminationshastigheden af lidocain og MEGX efter en intravenøs bolusdosis er henholdsvis ca. 1,5-2 timer og 2,5 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Som for andre lokalanæstetika af amidtypen, kan det aktive stof i høje doser forårsage reaktioner på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system (se pkt. 4.8).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriummetabisulfit

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

I opløsninger med adrenalin kan en blanding med alkaliske opløsninger forårsage en hurtig nedbrydning af vasokonstriktor-stoffet og en større risiko for udfældning.

**6.3 Opbevaringstid**

 21 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevar cylinderampullen den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Neutrale, hydrolytiske type I cylinderampuller af glas, lukket i den ene ende med en grå prop af brombutyl og i den anden ende med en brombutyl-overtrukken skive og et aluminiumslåg.

Pakningsstørrelser: Æske med 50 cylinderampuller.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Cylinderampullerne er til engangsbrug.

Cylinderampullerne må ikke anvendes til andre patienter. Tiloversblevet produkt skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

LABORATORIOS INIBSA, S.A.

Ctra. Sabadell a Granollers, km. 14,5

08185 Llicá de Vall, Barcelona

Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 48945

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 25. november 2024