

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XYLOCAINA 20 mg/ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di Xylocaina in fiala monouso contiene:

Principio attivo: lidocaina cloridrato 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Anestesia per infiltrazione loco-regionale negli adulti e negli adolescenti di età uguale e superiore ai 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose massima raccomandata è di 10 ml. Questa dose deve essere opportunamente ridotta negli adolescenti e nei pazienti in cattive condizioni. Negli adolescenti con un peso corporeo elevato una riduzione graduale della dose è spesso necessaria e deve essere basata sul peso corporeo ideale. La dose totale non deve superare i 5 mg/kg di lidocaina del peso corporeo ideale.

Testi di riferimento dovrebbero essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo le esigenze individuali del paziente. La dose da somministrare deve essere calcolata basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente. E' necessario usare le dosi più basse che possano consentire di ottenere una adeguata anestesia (vedere punto 4.4). Possono tuttavia manifestarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio attività e durata.

In generale, l'anestesia chirurgica richiede l'uso di concentrazioni e dosaggi più elevati. E' indicato l'uso di concentrazioni più basse quando è richiesto un blocco di minore intensità. Il volume del farmaco utilizzato influenza l'estensione e la velocità dell'anestesia.

Per prevenire una iniezione intravascolare, va effettuata una aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o in dosi crescenti. Durante la procedura controllare accuratamente le funzioni vitali del paziente e mantenere il contatto verbale.

Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca; un'iniezione intratecale accidentale si

riconosce da segni di blocco spinale. Al primo segno di tossicità, interrompere immediatamente la somministrazione.

Quando si effettuano blocchi prolungati, ad esempio attraverso somministrazioni ripetute, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale.

Attenzione: le fiale non contenendo eccipienti parasettici vanno utilizzate per una sola somministrazione. Eventuali rimanenze andranno scartate.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici da 1 a 12 anni di età è raccomandata una soluzione meno concentrata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri anestetici locali di tipo amidico, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le tecniche di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. E' necessario avere la disponibilità immediata dell'equipaggiamento e dei farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza.

Nei pazienti sottoposti a blocco maggiore o che ricevono dosi elevate di farmaco deve essere inserito, prima della somministrazione dell'anestetico locale, un catetere endovenoso. Il medico deve avere effettuato un training completo e adeguato sul tipo di tecnica da utilizzare e deve essere esperto nella diagnosi e trattamento di effetti indesiderati, tossicità sistemica o altre complicanze (vedere punto 4.8 e 4.9).

La sicurezza d'impiego della lidocaina dipende da un opportuno dosaggio, da una corretta tecnica di utilizzazione e dall'adozione di misure precauzionali. Il prodotto deve essere pertanto usato al dosaggio minimo efficace, che deve essere determinato tenendo conto dell'età, dello stato fisico e del peso dei pazienti come negli anziani e negli ammalati in forma acuta.

Usare con la massima cautela nei pazienti con affezioni cardiovascolari e specialmente in caso di shock o di turbe della conduzione atrioventricolare.

La soluzione deve essere iniettata lentamente e con frequenti aspirazioni; l'iniezione di dosi ripetute di lidocaina può determinare significativi aumenti del suo tasso plasmatico dovuto all'accumulo della sostanza o dei suoi metaboliti. La sonnolenza rappresenta il primo segno di elevato tasso plasmatico che si può verificare anche in caso di assorbimento troppo rapido o di accidentale iniezione intravenosa.

Le metodiche di anestesia loco-regionale devono essere eseguite con prudenza quando il tessuto o la regione scelta per l'iniezione presentano segni di infezione o di infiammazione. Particolari cautele devono essere necessariamente adottate a seconda delle regioni interessate.

L'anestesia epidurale può provocare ipotensione e bradicardia. Il rischio di tali effetti può essere ridotto, ad esempio iniettando un vasopressore. L'ipotensione deve essere trattata prontamente con la somministrazione di un simpaticomimetico per via endovenosa, eventualmente da ripetere se necessario.

L'anestesia epidurale o caudale deve essere eseguita con estrema attenzione nei portatori di malattie neurologiche, di deformità spinali, di stati settici o di ipertensione. Occorre usare cautela in soggetti trattati con farmaci IMAO o antidepressivi triciclici. Sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente un'ottima tecnica anestetica, alcuni pazienti richiedono un'attenzione particolare al fine di ridurre il rischio di pericolosi effetti collaterali:

- pazienti anziani o in condizioni generali precarie,
- pazienti con blocco cardiaco parziale o completo in quanto gli anestetici locali possono deprimere la conduzione cardiaca,
- pazienti con patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale,
- pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere sottoposti a stretta sorveglianza e va considerata l'opportunità del monitoraggio ECG in quanto gli effetti a livello cardiaco possono essere additivi (vedere punto 4.5),
- pazienti con porfiria acuta. Xylocaina soluzione iniettabile è probabilmente porfirinogenica e nei pazienti con porfiria acuta deve essere prescritta esclusivamente nei casi in cui è marcatamente o urgentemente indicata. Appropriate precauzioni devono essere adottate per l'uso di Xylocaina in tutti i pazienti con porfiria.

Alcune tecniche di anestesia locale possono essere associate a reazioni avverse severe, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, quali:

- blocco nervoso centrale che può provocare depressione cardiovascolare specialmente in presenza di ipovolemia. L'anestesia epidurale deve essere utilizzata con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiovascolare;
- iniezioni retrobulbari: possono, in casi molto rari, raggiungere lo spazio subaracnoideo cerebrale provocando cecità temporanea, collasso cardiovascolare, apnea, convulsioni, ecc.. Tali reazioni devono essere diagnosticate e trattate immediatamente;
- iniezioni retro e peribulbari di anestetici locali comportano un basso rischio di disfunzione muscolare persistente a livello oculare. Cause primarie includono traumi e/o effetti tossici locali a carico di muscoli e/o nervi. La gravità di tali reazioni a carico dei tessuti è correlata alla entità del trauma, alla concentrazione di anestetico locale e alla durata di esposizione tissutale all'anestetico locale. Come per tutti gli anestetici locali, è quindi necessario usare le dosi e le concentrazioni più basse che possano consentire di ottenere l'effetto ricercato. I vasocostrittori possono aggravare le reazioni a carico dei tessuti e devono essere utilizzati solamente se indicati;
- iniezioni intraarteriose accidentali nella regione cranica e cervicale possono provocare gravi sintomi anche a basse dosi;
- il blocco paracervicale può talvolta provocare bradicardia/tachicardia fetale. E' quindi necessario un attento monitoraggio della frequenza cardiaca fetale.
- L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per Xylocaina. Tuttavia sono stati registrati esclusivamente in Nord America, casi post-marketing di condrolisi in pazienti che hanno ricevuto infusione intra-articolare continua post-operatoria di anestetici locali. La maggioranza dei casi di condrolisi riportati hanno coinvolto l'articolazione della spalla. Non è stato stabilito un nesso di causalità.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Lidocaina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, ad esempio certi antiaritmici come mexiletina e tocainide in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. Si consiglia cautela nei pazienti trattati con antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) nonostante l'assenza di studi specifici di interazione con tale classe di farmaci (vedere punto 4.4).

I farmaci che riducono la clearance di lidocaina (per esempio cimetidina o betabloccanti), possono causare concentrazioni plasmatiche potenzialmente tossiche quando lidocaina viene somministrata a dosi elevate ripetute per un lungo periodo di tempo.

Occorre usare assoluta cautela nei soggetti in trattamento con farmaci IMAO o antidepressivi triciclici (vedere punto 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

In gravidanza l'anestesia, soprattutto paracervicale, può essere seguita da bradicardia e da acidosi fetale. Altri possibili rischi sono rappresentati da pre o post maternità, insufficienza utero-placentare e da alterazioni comportamentali del neonato. In ogni caso in gravidanza il prodotto deve essere usato solo in caso di necessità e sotto diretto controllo del medico.

Allattamento

Lidocaina può essere escreta nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli anestetici locali, oltre all'effetto anestetico diretto, possono avere un effetto molto lieve sulla funzione mentale e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del sistema nervoso centrale e possono temporaneamente influire in modo negativo sulla locomozione e sul grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse di Xylocaina è sovrapponibile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico. Le reazioni avverse da farmaco sono difficilmente distinguibili dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco di conduzione nervosa (quali diminuzione della pressione arteriosa, bradicardia) e da eventi provocati direttamente dalla iniezione (ad es. trauma della fibra nervosa) o indirettamente (ad es. ascesso epidurale).

Gli effetti collaterali da lidocaina sono rappresentati da reazioni di ipersensibilità o da elevato tasso plasmatico per eccessivo dosaggio, rapido assorbimento o iniezione intravasale accidentale. Le reazioni da ipersensibilità comprendono: edemi, orticaria, prurito e reazioni anafilattiche che devono essere trattate con mezzi convenzionali. Le reazioni da alto tasso plasmatico coinvolgono soprattutto il SNC e l'apparato cardiovascolare. L'interessamento del SNC può manifestarsi sotto forma di eccitazione o di depressione con vertigini, turbe della visione, ansietà, tremori seguiti da modificazioni dello stato di coscienza, convulsioni ed arresto respiratorio. I segni eccitatori che precedono la fase depressiva possono essere brevi o completamente assenti e la sonnolenza può essere la prima manifestazione. L'interessamento

cardiovascolare è caratterizzato da bradicardia, ipotensione, depressione miocardica, fino all'arresto cardiaco.

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Comuni ($>1/100 < 1/10$)	Disturbi vascolari: ipotensione, ipertensione Disturbi gastrointestinali: nausea, vomito Disturbi del sistema nervoso: parestesie, vertigini Disturbi cardiaci: bradicardia
Non comuni ($>1/1.000 < 1/100$)	Disturbi del sistema nervoso: segni e sintomi di tossicità SNC (convulsioni, parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, iperacusia, disturbi visivi, tremore, tinnito, disartria, depressione SNC)
Rari ($<1/1.000$)	Disturbi cardiaci: arresto cardiaco, aritmie cardiache Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche, reazioni/shock anafilattico Disturbi respiratori: depressione respiratoria Disturbi del sistema nervoso: neuropatia, lesione nervosa periferica, aracnoidite Disturbi oculari: diplopia

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono primariamente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale che può essere provocata da un'iniezione intravascolare accidentale, da sovradosaggio o da un assorbimento eccezionalmente rapido da un'area molto vascolarizzata (vedere punto 4.9). Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia in termini qualitativi. I segni di tossicità del sistema nervoso centrale generalmente precedono gli effetti tossici cardiovascolari, tranne nei casi in cui il paziente sia stato sottoposto ad anestesia generale o sia stato profondamente sedato con farmaci quali benzodiazepine o barbiturici.

La tossicità a carico del **sistema nervoso centrale** si manifesta gradualmente, con sintomi e segni di gravità crescente. I primi sintomi sono parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, sensazione di testa vuota, iperacusia e tinnito e disturbi visivi. Disartria, contrazioni e tremori muscolari sono manifestazioni più gravi e precedono l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con comportamenti eretistici. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive che possono durare da alcuni secondi a parecchi minuti. Dopo le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare, di una interferenza con la normale respirazione e della mancata pervietà delle vie aeree, si manifestano

rapidamente ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare apnea. Acidosi iperkalemica, l'ipocalcemia e l'ipossia aumentano ed estendono gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

Nei casi gravi si possono manifestare effetti tossici a carico del **sistema cardiovascolare** che sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale o profondamente sedati, i sintomi prodromici del sistema nervoso centrale possono essere assenti. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali, si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmie e anche arresto cardiaco. L'arresto cardiaco, in rari casi, è avvenuto senza la comparsa di effetti prodromici del sistema nervoso centrale.

Trattamento della tossicità acuta

La somministrazione dell'anestetico locale deve essere sospesa immediatamente se compaiono segni di tossicità sistemica acuta ed i sintomi del sistema nervoso centrale (convulsioni, depressione del sistema nervoso centrale) devono essere prontamente trattati con appropriati supporti della ventilazione/respirazione e con la somministrazione di anticonvulsivanti.

Se dovesse manifestarsi un arresto circolatorio, deve essere effettuata immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. E' di vitale importanza garantire una ottimale ossigenazione, la ventilazione, supportare la circolazione e trattare l'acidosi.

In caso di depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), deve essere preso in considerazione un trattamento con fluidi endovenosi, vasocostrittori, cronotropi e o agenti inotropi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche sistemiche immediate (a partire da qualche secondo ad alcuni minuti). In caso di sovradosaggio, la tossicità sistemica si manifesta più tardi (15-60 minuti dopo l'iniezione) e ciò è dovuto ad un rallentato aumento delle concentrazioni ematiche di anestetico locale (vedere punto 4.8 Effetti indesiderati).

Gli effetti collaterali gravi dovuti a sovradosaggio (vedere punto 4.8 Effetti indesiderati) possono essere rapidamente trattati con la respirazione artificiale, il massaggio cardiaco, i barbiturici o il cloruro di succinilcolina per via endovenosa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Anestetici locali – amidi

Codice ATC: N01BB02 .

La Xilocaina (lidocaina) è un anestetico locale di tipo amidico a rapida insorgenza di azione e media durata. La soluzione al 2%, per somministrazione epidurale, ha una durata d'azione di 1,5-2 ore e fino a 5 ore con blocchi nervosi periferici. La soluzione all'1% ha un effetto inferiore sulle fibre nervose motorie ed una durata d'azione più breve.

L'inizio dell'attività e la durata dell'effetto anestetico locale di lidocaina dipendono dalla dose e dal sito di somministrazione.

Come altri anestetici locali, lidocaina blocca in modo reversibile la conduzione nervosa e previene l'ingresso di ioni sodio attraverso la membrana cellulare della fibra nervosa. Il canale del sodio della membrana della fibra nervosa è considerato il recettore su cui agiscono gli anestetici locali.

Gli anestetici locali possono possedere effetti simili su altre membrane eccitabili quali cervello e miocardio. Se quantità eccessive di farmaco dovessero raggiungere la circolazione sistemica, si potrebbero manifestare sintomi e segni di tossicità principalmente a carico del sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

La tossicità del sistema nervoso centrale (vedere punto 4.8) si manifesta a concentrazioni plasmatiche inferiori e generalmente precede gli effetti cardiovascolari. Gli effetti diretti degli anestetici locali sul miocardio includono conduzione lenta, inotropismo negativo fino all'arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari indiretti (ipotensione, bradicardia) si possono manifestare dopo somministrazione per via epidurale e sono correlati all'estensione del blocco simpatico concomitante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lidocaina ha un pKa di 7,9 e un coefficiente di ripartizione olio/acqua di 2,9. Lidocaina si lega per il 65% alle proteine plasmatiche e principalmente alla alfa-1-glicoproteina acida. La concentrazione plasmatica di lidocaina dipende dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione nel sito di iniezione.

Lidocaina mostra un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi dell'ordine di 9,3 e 82 minuti. Il lento assorbimento è il fattore limitante nella eliminazione della lidocaina; questo spiega perchè l'emivita apparente terminale dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa. L'assorbimento di lidocaina dallo spazio subaracnoideo è monofasico con una emivita di assorbimento di 71 minuti.

Lidocaina presenta una clearance plasmatica totale di 0.95 litri/minuto, un volume di distribuzione allo steady state di 91 litri, una emivita terminale di 1,6 ore e un rapporto di estrazione epatica stimato di 0,65. La clearance di lidocaina avviene tramite processi metabolici quasi esclusivamente a livello epatico e dipende dal flusso ematico del fegato e dall'attività degli enzimi metabolizzanti.

L'emivita terminale nel neonato (3,2 ore) è circa il doppio rispetto all'adulto mentre la clearance è simile (10,2 ml/min kg).

Lidocaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata con quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado del legame con le proteine plasmatiche nel feto è minore di quello osservabile nella madre; questo determina una concentrazione plasmatica totale inferiore nel feto.

Lidocaina viene escreta nel latte materno, ma la bassa biodisponibilità orale determina un assorbimento in quantità talmente bassa da non comportare rischi per il neonato dopo somministrazione di dosi terapeutiche alla madre.

I principali metaboliti sono la monoetilglicin xilidide (MEGX), la glicinxilidide (GX), la 2,6-dimetilanilina e la 4-idrossi-2,6-dimetilanilina. Si ritiene che la N-dealchilazione a MEGX sia mediata dal CYP1A2 e dal CYP3A4. Il metabolita 2,6-dimetilanilina viene convertito dal CYP2A6 in 4-idrossi-2,6-dimetilanilina, il principale metabolita urinario nell'uomo. Solo il 3% di lidocaina viene escreto immutato. Circa il 70% viene escreto nelle urine sotto forma di 4-idrossi-2,6-dimetilanilina.

MEGX e GX sono simili dal punto di vista farmacologico e tossicologico alla lidocaina ma meno potenti. MEGX possiede attività convulsivante in ratti. GX induce effetti tossici al sistema nervoso centrale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi nell'animale, i segni e sintomi di tossicità osservati dopo alte dosi di lidocaina sono il risultato dell'effetto sul sistema nervoso centrale e cardiovascolare. Negli studi di tossicità riproduttiva non sono stati osservati effetti avversi correlati al farmaco. Lidocaina non ha mostrato potenziale mutageno nei test di mutagenesi in vitro e in vivo. In considerazione dell'area e della durata di utilizzo terapeutico del farmaco, non sono stati condotti studi di cancerogenesi con lidocaina.

I test di genotossicità con lidocaina non hanno mostrato evidenze di potenziale mutagenicità. Il metabolita di lidocaina, 2,6-dimetilanilina, ha mostrato una debole evidenza di attività in alcuni test di genotossicità ed un potenziale carcinogenetico negli studi preclinici di tossicologia, effettuati per valutare l'esposizione cronica a lidocaina. La valutazione del rischio, effettuata calcolando l'esposizione massima umana derivante da un uso intermittente del prodotto e l'esposizione utilizzata negli studi preclinici, indica un ampio margine di safety per l'uso clinico di lidocaina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fiale:

sodio cloruro (agente di tonicità)

sodio idrossido (regolatore di pH)

acido cloridrico (regolatore di pH)

acqua per preparazioni iniettabili

Xylocaina 20 mg/ml soluzione iniettabile è una soluzione acquosa, isotonica, sterile. Le fiale sono prive di conservanti e sono monouso.

6.2 Incompatibilità

La solubilità di lidocaina a pH superiore a 6,5 è limitata. Ciò va tenuto in considerazione quando vengono aggiunte soluzioni alcaline, quali carbonati, che possono far precipitare la soluzione.

La soluzione non va conservata a contatto con metalli, per esempio cannule e siringhe con parti metalliche. Ioni metallici possono liberarsene, il che può causare gonfiore nella sede di iniezione.

6.3 Periodo di validità

3 anni, a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro neutro da 5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione delle fiale non contiene conservanti e va utilizzata immediatamente dopo l'apertura del contenitore. Eventuale farmaco residuo deve essere eliminato.

La risterilizzazione di Xylocaina non è raccomandata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 fiale da 5 ml - AIC 004535213.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

5 fiale da 5 ml – 28.05.2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XYLOCAINA 20 mg/ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di Xylocaina in flacone multidose contiene:

Principio attivo: lidocaina cloridrato 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Anestesia per infiltrazione loco-regionale negli adulti e negli adolescenti di età uguale e superiore ai 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose massima raccomandata è di 10 ml. Questa dose deve essere opportunamente ridotta negli adolescenti e nei pazienti in cattive condizioni. Negli adolescenti con un peso corporeo elevato una riduzione graduale della dose è spesso necessaria e deve essere basata sul peso corporeo ideale. La dose totale non deve superare i 5 mg/kg di lidocaina del peso corporeo ideale.

Testi di riferimento dovrebbero essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo le esigenze individuali del paziente. La dose da somministrare deve essere calcolata basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente. E' necessario usare le dosi più basse che possano consentire di ottenere una adeguata anestesia (vedere punto 4.4). Possono tuttavia manifestarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio attività e durata.

Il volume del farmaco utilizzato influenza l'estensione e la velocità dell'anestesia.

Per prevenire una iniezione intravascolare, va effettuata una aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o in dosi crescenti. Durante la procedura controllare accuratamente le funzioni vitali del paziente e mantenere il contatto verbale.

Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca; un'iniezione intratecale accidentale si riconosce da segni di blocco spinale. Al primo segno di tossicità, interrompere immediatamente la somministrazione.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici da 1 a 12 anni di età è raccomandata una soluzione meno concentrata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri anestetici locali di tipo amidico, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Ipersensibilità al metile paraidrossibenzoato (metil parabene) o al suo metabolita l'acido para amino benzoico (PABA). Le soluzioni di lidocaina contenenti parabeni non devono essere somministrate ai pazienti allergici agli esteri degli anestetici locali o al loro metabolita (PABA).

Poiché la soluzione di anestetico locale disponibile nel flacone multidose contiene conservanti antimicrobici (metile paraidrossibenzoato) non deve essere somministrata per via intra o retro oculare, intracisternale, epidurale, intratecale o altre vie di somministrazione che danno accesso al liquido cerebrospinale. Inoltre, per lo stesso motivo, non deve essere superata la dose massima raccomandata (vedere punto 4.2).

4.5 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le tecniche di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. E' necessario avere la disponibilità immediata dell'equipaggiamento e dei farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza.

Nei pazienti sottoposti a blocco maggiore o che ricevono dosi elevate di farmaco deve essere inserito, prima della somministrazione dell'anestetico locale, un catetere endovenoso. Il medico deve avere effettuato un training completo e adeguato sul tipo di tecnica da utilizzare e deve essere esperto nella diagnosi e trattamento di effetti indesiderati, tossicità sistemica o altre complicanze (vedere punto 4.8 e 4.9).

La sicurezza d'impiego della lidocaina dipende da un opportuno dosaggio, da una corretta tecnica di utilizzazione e dall'adozione di misure precauzionali. Il prodotto deve essere pertanto usato al dosaggio minimo efficace, che deve essere determinato tenendo conto dell'età, dello stato fisico e del peso dei pazienti come negli anziani e negli ammalati in forma acuta.

Usare con la massima cautela nei pazienti con affezioni cardiovascolari e specialmente in caso di shock o di turbe della conduzione atrioventricolare.

La soluzione deve essere iniettata lentamente e con frequenti aspirazioni; l'iniezione di dosi ripetute di lidocaina può determinare significativi aumenti del suo tasso plasmatico dovuto all'accumulo della sostanza o dei suoi metaboliti. La sonnolenza rappresenta il primo segno di elevato tasso plasmatico che si può verificare anche in caso di assorbimento troppo rapido o di accidentale iniezione intravenosa.

Le metodiche di anestesia loco-regionale devono essere eseguite con prudenza quando il tessuto o la regione scelta per l'iniezione presentano segni di infezione o di infiammazione. Particolari cautele devono essere necessariamente adottate a seconda delle regioni interessate.

Occorre usare cautela in soggetti trattati con farmaci IMAO o antidepressivi triciclici.

Sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente un'ottima tecnica anestetica, alcuni pazienti richiedono un'attenzione particolare al fine di ridurre il rischio di pericolosi effetti collaterali:

- pazienti anziani o in condizioni generali precarie,

- pazienti con blocco cardiaco parziale o completo in quanto gli anestetici locali possono deprimere la conduzione cardiaca,
- pazienti con patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale,
- pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere sottoposti a stretta sorveglianza e va considerata l'opportunità del monitoraggio ECG in quanto gli effetti a livello cardiaco possono essere additivi (vedere punto 4.5),
- pazienti con porfiria acuta. Xylocaina soluzione iniettabile è probabilmente porfirinogenica e nei pazienti con porfiria acuta deve essere prescritta esclusivamente nei casi in cui è marcatamente o urgentemente indicata. Appropriate precauzioni devono essere adottate per l'uso di Xylocaina in tutti i pazienti con porfiria.

Alcune tecniche di anestesia locale possono essere associate a reazioni avverse severe, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, quali:

- Iniezioni intraarteriose accidentali possono provocare gravi sintomi anche a basse dosi;
- -L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per Xylocaina. Tuttavia sono stati registrati esclusivamente in Nord America, casi post-marketing di condrolisi in pazienti che hanno ricevuto infusione intra-articolare continua post-operatoria di anestetici locali. La maggioranza dei casi di condrolisi riportati hanno coinvolto l'articolazione della spalla. Non è stato stabilito un nesso di causalità.

A causa della presenza di metile paraidrossibenzoato la soluzione di anestetico locale disponibile nel flacone multidose può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, brocospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Lidocaina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, ad esempio certi antiaritmici come mexiletina e tocinide in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. Si consiglia cautela nei pazienti trattati con antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) nonostante l'assenza di studi specifici di interazione con tale classe di farmaci (vedere punto 4.4).

I farmaci che riducono la clearance di lidocaina (per esempio cimetidina o betabloccanti), possono causare concentrazioni plasmatiche potenzialmente tossiche quando lidocaina viene somministrata a dosi elevate ripetute per un lungo periodo di tempo.

Occorre usare assoluta cautela nei soggetti in trattamento con farmaci IMAO o antidepressivi triciclici (vedere punto 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

In gravidanza l'anestesia, soprattutto paracervicale, può essere seguita da bradicardia e da acidosi fetale. Altri possibili rischi sono rappresentati da pre o post maternità, insufficienza utero-placentare e da alterazioni comportamentali del neonato. In ogni caso in gravidanza il prodotto deve essere usato solo in caso di necessità e sotto diretto controllo del medico.

Allattamento

Lidocaina può essere escreta nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli anestetici locali, oltre all'effetto anestetico diretto, possono avere un effetto molto lieve sulla funzione mentale e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del sistema nervoso centrale e possono temporaneamente influire in modo negativo sulla locomozione e sul grado di vigilanza.

4.10 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse di Xylocaina è sovrapponibile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico. Le reazioni avverse da farmaco sono difficilmente distinguibili dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco di conduzione nervosa (quali diminuzione della pressione arteriosa, bradicardia) e da eventi provocati direttamente dalla iniezione (ad es. trauma della fibra nervosa) o indirettamente.

Gli effetti collaterali da lidocaina sono rappresentati da reazioni di ipersensibilità o da elevato tasso plasmatico per eccessivo dosaggio, rapido assorbimento o iniezione intravasale accidentale. Le reazioni da ipersensibilità comprendono: edemi, orticaria, prurito e reazioni anafilattiche che devono essere trattate con mezzi convenzionali. Le reazioni da alto tasso plasmatico coinvolgono soprattutto il SNC e l'apparato cardiovascolare. L'interessamento del SNC può manifestarsi sotto forma di eccitazione o di depressione con vertigini, turbe della visione, ansietà, tremori seguiti da modificazioni dello stato di coscienza, convulsioni ed arresto respiratorio. I segni eccitatori che precedono la fase depressiva possono essere brevi o completamente assenti e la sonnolenza può essere la prima manifestazione. L'interessamento cardiovascolare è caratterizzato da bradicardia, ipotensione, depressione miocardica, fino all'arresto cardiaco.

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Comuni (>1/100 < 1/10)	Disturbi vascolari: ipotensione, ipertensione Disturbi gastrointestinali: nausea, vomito Disturbi del sistema nervoso: parestesie, vertigini Disturbi cardiaci: bradicardia
Non comuni (>1/1.000 < 1/100)	Disturbi del sistema nervoso: segni e sintomi di tossicità SNC (convulsioni, parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, iperacusia, disturbi visivi, tremore, tinnito, disartria, depressione SNC)
Rari (<1/1.000)	Disturbi cardiaci: arresto cardiaco, aritmie cardiache Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche, reazioni/shock anafilattico Disturbi respiratori: depressione respiratoria Disturbi del sistema nervoso: neuropatia, lesione nervosa periferica, aracnoidite Disturbi oculari: diplopia

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono primariamente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale che può essere provocata da un'iniezione intravascolare accidentale, da sovradosaggio o da un assorbimento eccezionalmente rapido da un'area molto vascolarizzata (vedere punto 4.9). Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia in termini qualitativi. I segni di tossicità del sistema nervoso centrale generalmente precedono gli effetti tossici cardiovascolari, tranne nei casi in cui il paziente sia stato sottoposto ad anestesia generale o sia stato profondamente sedato con farmaci quali benzodiazepine o barbiturici.

La tossicità a carico del **sistema nervoso centrale** si manifesta gradualmente, con sintomi e segni di gravità crescente. I primi sintomi sono parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, sensazione di testa vuota, iperacusia e tinnito e disturbi visivi. Disartria, contrazioni e tremori muscolari sono manifestazioni più gravi e precedono l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con comportamenti eretistici. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive che possono durare da alcuni secondi a parecchi minuti. Dopo le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare, di una interferenza con la normale respirazione e della mancata pervietà delle vie aeree, si manifestano rapidamente ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare apnea. Acidosi iperkalemica, l'ipocalcemia e l'ipossia aumentano ed estendono gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

Nei casi gravi si possono manifestare effetti tossici a carico del **sistema cardiovascolare** che sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale o profondamente sedati, i sintomi prodromici del sistema nervoso centrale possono essere assenti. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali, si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmie e anche arresto cardiaco. L'arresto cardiaco, in rari casi, è avvenuto senza la comparsa di effetti prodromici del sistema nervoso centrale.

Trattamento della tossicità acuta

La somministrazione dell'anestetico locale deve essere sospesa immediatamente se compaiono segni di tossicità sistemica acuta ed i sintomi del sistema nervoso centrale (convulsioni, depressione del sistema nervoso centrale) devono essere prontamente trattati con appropriati supporti della ventilazione/respirazione e con la somministrazione di anticonvulsivanti.

Se dovesse manifestarsi un arresto circolatorio, deve essere effettuata immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. E' di vitale importanza garantire

una ottimale ossigenazione, la ventilazione, supportare la circolazione e trattare l'acidosi.

In caso di depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), deve essere preso in considerazione un trattamento con fluidi endovenosi, vasocostrittori, cronotropi e o agenti inotropi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.11 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche sistemiche immediate (a partire da qualche secondo ad alcuni minuti). In caso di sovradosaggio, la tossicità sistemica si manifesta più tardi (15-60 minuti dopo l'iniezione) e ciò è dovuto ad un rallentato aumento delle concentrazioni ematiche di anestetico locale (vedere punto 4.8 Effetti indesiderati).

Gli effetti collaterali gravi dovuti a sovradosaggio (vedere punto 4.8 Effetti indesiderati) possono essere rapidamente trattati con la respirazione artificiale, il massaggio cardiaco, i barbiturici o il cloruro di succinilcolina per via endovenosa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Anestetici locali – amidi

Codice ATC: N01BB02 –

La Xylocaina (lidocaina) è un anestetico locale di tipo amidico a rapida insorgenza di azione e media durata. La soluzione al 2%, per somministrazione epidurale, ha una durata d'azione di 1,5-2 ore e fino a 5 ore con blocchi nervosi periferici. La soluzione all'1% ha un effetto inferiore sulle fibre nervose motorie ed una durata d'azione più breve.

L'inizio dell'attività e la durata dell'effetto anestetico locale di lidocaina dipendono dalla dose e dal sito di somministrazione.

Come altri anestetici locali, lidocaina blocca in modo reversibile la conduzione nervosa e previene l'ingresso di ioni sodio attraverso la membrana cellulare della fibra nervosa. Il canale del sodio della membrana della fibra nervosa è considerato il recettore su cui agiscono gli anestetici locali.

Gli anestetici locali possono possedere effetti simili su altre membrane eccitabili quali cervello e miocardio. Se quantità eccessive di farmaco dovessero raggiungere la circolazione sistemica, si potrebbero manifestare sintomi e segni di tossicità principalmente a carico del sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

La tossicità del sistema nervoso centrale (vedere punto 4.8) si manifesta a concentrazioni plasmatiche inferiori e generalmente precede gli effetti cardiovascolari. Gli effetti diretti degli anestetici locali sul miocardio includono conduzione lenta, inotropismo negativo fino all'arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari indiretti (ipotensione, bradicardia) si possono manifestare dopo somministrazione per via epidurale e sono correlati all'estensione del blocco simpatico concomitante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lidocaina ha un pKa di 7,9 e un coefficiente di ripartizione olio/acqua di 2,9. Lidocaina si lega per il 65% alle proteine plasmatiche e principalmente alla alfa-1-glicoproteina acida. La concentrazione plasmatica di lidocaina dipende dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione nel sito di iniezione.

Lidocaina mostra un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi dell'ordine di 9,3 e 82 minuti. Il lento assorbimento è il fattore limitante nella eliminazione della lidocaina; questo spiega perché l'emivita apparente terminale dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa. L'assorbimento di lidocaina dallo spazio subaracnoideo è monofasico con una emivita di assorbimento di 71 minuti.

Lidocaina presenta una clearance plasmatica totale di 0,95 litri/minuto, un volume di distribuzione allo steady state di 91 litri, una emivita terminale di 1,6 ore e un rapporto di estrazione epatica stimato di 0,65. La clearance di lidocaina avviene tramite processi metabolici quasi esclusivamente a livello epatico e dipende dal flusso ematico del fegato e dall'attività degli enzimi metabolizzanti.

L'emivita terminale nel neonato (3,2 ore) è circa il doppio rispetto all'adulto mentre la clearance è simile (10,2 ml/min kg).

Lidocaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata con quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado del legame con le proteine plasmatiche nel feto è minore di quello osservabile nella madre; questo determina una concentrazione plasmatica totale inferiore nel feto.

Lidocaina viene escreta nel latte materno, ma la bassa biodisponibilità orale determina un assorbimento in quantità talmente bassa da non comportare rischi per il neonato dopo somministrazione di dosi terapeutiche alla madre.

I principali metaboliti sono la monoetilglicina xilidide (MEGX), la glicinxilidide (GX), la 2,6-dimetilanilina e la 4-idrossi-2,6-dimetilanilina. Si ritiene che la N-dealchilazione a MEGX sia mediata dal CYP1A2 e dal CYP3A4. Il metabolita 2,6-dimetilanilina viene convertito dal CYP2A6 in 4-idrossi-2,6-dimetilanilina, il principale metabolita urinario nell'uomo. Solo il 3% di lidocaina viene escreto immodificato. Circa il 70% viene escreto nelle urine sotto forma di 4-idrossi-2,6-dimetilanilina.

MEGX e GX sono simili dal punto di vista farmacologico e tossicologico alla lidocaina ma meno potenti. MEGX possiede attività convulsivante in ratti. GX induce effetti tossici al sistema nervoso centrale.

5.4 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi nell'animale, i segni e sintomi di tossicità osservati dopo alte dosi di lidocaina sono il risultato dell'effetto sul sistema nervoso centrale e cardiovascolare. Negli studi di tossicità riproduttiva non sono stati osservati effetti avversi correlati al farmaco. Lidocaina non ha mostrato potenziale mutageno nei test di mutagenesi in vitro e in vivo. In considerazione dell'area e della durata di utilizzo terapeutico del farmaco, non sono stati condotti studi di cancerogenesi con lidocaina.

I test di genotossicità con lidocaina non hanno mostrato evidenze di potenziale mutagenicità. Il metabolita di lidocaina, 2,6-dimetilanilina, ha mostrato una debole evidenza di attività in alcuni test di genotossicità ed un potenziale carcinogenetico

negli studi preclinici di tossicologia, effettuati per valutare l'esposizione cronica a lidocaina. La valutazione del rischio, effettuata calcolando l'esposizione massima umana derivante da un uso intermittente del prodotto e l'esposizione utilizzata negli studi preclinici, indica un ampio margine di safety per l'uso clinico di lidocaina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconi:

sodio cloruro (agente di tonicità)

metile paraidrossibenzoato (conservante)

sodio idrossido (regolatore di pH)

acido cloridrico (regolatore di pH)

acqua per preparazioni iniettabili.

Xylocaina 20 mg/ml soluzione iniettabile è una soluzione acquosa, isotonica, sterile. I flaconi multidose contengono un conservante (vedere punto 4.3 Controindicazioni).

6.2 Incompatibilità

La solubilità di lidocaina a pH superiore a 6,5 è limitata. Ciò va tenuto in considerazione quando vengono aggiunte soluzioni alcaline, quali carbonati, che possono far precipitare la soluzione.

La soluzione non va conservata a contatto con metalli, per esempio cannule e siringhe con parti metalliche. Ioni metallici possono liberarsene, il che può causare gonfiore nella sede di iniezione.

6.3 Periodo di validità

3 anni, a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro neutro da 50 ml.

6.7 Precauzione particolari per lo smaltimento e la manipolazione e

L'utilizzo di flaconi multidose comporta un rischio maggiore di contaminazione microbica rispetto alle fiale monodose. E' quindi preferibile, quando possibile, l'utilizzo di fiale monodose. I flaconi multidose contengono un conservante (vedere punto 4.3 Controindicazioni).

Se viene utilizzato un flacone multidose, devono essere seguite apposite procedure volte a prevenire la contaminazione. Tali procedure comprendono:

- uso di materiale sterile monouso per l'iniezione di anestetico locale;
- uso di siringa ed ago sterili ogni volta che si preleva da un flacone;
- escludere l'introduzione, nel flacone multidose, di materiale o fluidi contaminati.

La risterilizzazione di Xylocaina non è raccomandata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flacone da 50 ml - AIC 004535011.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELLA
AUTORIZZAZIONE**

1 flacone 50 ml – 20.07.91/giugno 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco