

1.ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIGNOSPAN, 20mg/ml+0.0125mg/ml, ενέσιμο διάλυμα.

2.ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1ml ενεσίμου διαλύματος περιέχει :

Λιδοκαΐνη υδροχλωρική 20mg (εκφρασμένη ως άνυδρη)

Αδρεναλίνη 0.0125mg (ως Αδρεναλίνη τρυγική 0.02275mg) (1:80000)

Μια οδοντική φύσιγγα (cartridge) 1.8ml ενεσίμου διαλύματος περιέχει 36 mg υδροχλωρικής λιδοκαΐνης και 0.0225mg αδρεναλίνης(τρυγικής)

Έκδοχα με γνωστή δράση:

κάθε ml περιέχει επίσης 1.20mg μεταδιθειώδες κάλιο (E224) και 0.11mmol νάτριο

Ο πλήρης κατάλογος των εκδόχων περιλαμβάνεται στην παράγραφο 6.1

3.ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές και άχρουν διάλυμα

4.ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρήση στην οδοντιατρική για τοπική αναισθησία με εμπότιση ή στελεχιαία διήθηση σε συνήθεις χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. εξαγωγή οδόντων και παρασκευή κοιλοτήτων και κολοβωμάτων), επεμβάσεις στα οστά και στο στοματικό βλεννογόνο, στον πολφό, παρατεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για επαγγελματική χρήση από οδοντιάτρους και στοματολόγους

Δοσολογία

Όπως συμβαίνει με κάθε τοπικό αναισθητικό, η δοσολογία μπορεί να διαφέρει και εξαρτάται από την περιοχή που πρόκειται να αναισθητοποιηθεί, την αγγείωση των ιστών, τον αριθμό των νεύρων που πρόκειται να αποκλειστούν, την ατομική ανοχή (βαθμό μυϊκής χαλάρωσης και κατάσταση του ασθενούς) και την τεχνική και βάθος της αναισθησίας. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση που οδηγεί σε αποτελεσματική αναισθησία. Η απαραίτητη δόση πρέπει να προσδιορίζεται σε ατομική βάση.

Ενήλικες

Η ποσότητα του LIGNOSPAN που πρέπει να χορηγηθεί εξαρτάται από τη διάρκεια της διαδικασίας.

Για τις περισσότερες συνήθεις επεμβάσεις, μια φύσιγγα (cartridge) είναι αρκετή. Για περισσότερο εκτενείς επεμβάσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν 2-3 φύσιγγες. Δεδομένης της περιεκτικότητας του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος σε αδρεναλίνη (1:80000), αυτή είναι που καθορίζει τη μέγιστη χορηγούμενη ποσότητα στα 16 ml διαλύματος (που περιέχουν 0.2 mg αδρεναλίνης). Επομένως η δόση της αδρεναλίνης είναι η περιοριστική δόση ανεξάρτητα από το βάρος:

			Ισοδυναμία σε αριθμό φύσιγγων
Δόση λιδοκαΐνης mg	Δόση αδρεναλίνης mg	Όγκος (ml)	1.8ml/φύσιγγα
320	0.200	16	8.9

Έφηβοι (12-18 ετών) και παιδιά (4-11 ετών)

Η ποσότητα που θα ενεθεί πρέπει να προσδιορίζεται από την ηλικία και το βάρος του παιδιού και τη διάρκεια της επέμβασης. Η τεχνική αναισθησίας πρέπει να επιλέγεται προσεκτικά. Επώδυνες τεχνικές αναισθησίας πρέπει να αποφεύγονται. Η συμπεριφορά του παιδιού κατά τη διάρκεια της αγωγής πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά.

Η μέση δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται ευρίσκεται στο φάσμα μεταξύ 20mg έως 30mg ανά συνεδρία. Η δόση σε mg υδροχλωρικής λιδοκαΐνης που μπορεί να χορηγηθεί στα παιδιά ανά κιλό σωματικού βάρους μπορεί εναλλακτικά να υπολογιστεί από τον τύπο: βάρος του παιδιού (σε κιλά) $\times$ 1.33.

Να μην γίνεται υπέρβαση του ισοδύναμου των 5mg υδροχλωρικής λιδοκαΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους. Ο αριθμός των φύσιγγων που αντιστοιχούν στη μέγιστη δόση των 5mg/kg μπορεί να υπολογιστεί ως ακολούθως:

Βάρος ασθενούς (kg) × μέγιστη δόση λιδοκαΐνης (mg/kg) /ποσότητα λιδοκαΐνης ανά φύσιγγα (mg).

				Ισοδυναμία σε αριθμό φυσίγγων
Βάρος (kg)	Δόση λιδοκαΐνης (mg)	Δόση αδρεναλίνης (mg)	Όγκος (ml)	1.8 ml/φύσιγγα
20	100	0.0625	5	2.8
30	150	0.09375	7.5	4.2
40	200	0.125	10	5.6
50	250	0.15625	12.5	6.9

Ειδικοί πληθυσμοί

Λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση της ελάχιστης δόσης που μπορεί να οδηγήσει σε αποτελεσματική αναισθησία σε ηλικιωμένα άτομα άνω των 70 ετών και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Τρόπος χορήγησης

Εμπότιση και περινευρική χρήση στη στοματική κοιλότητα.

Το LIGNOSPAN δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλο ενέσιμο παρασκεύασμα.

Πριν από την ένεση, συνιστάται αναρρόφηση ώστε να αποφεύγεται η ενδοαγγειακή ένεση.

Μείζονες συστηματικές αντιδράσεις ως αποτέλεσμα εκ παραδρομής ενδοαγγειακής ένεσης, μπορεί να αποφευχθούν στις περισσότερες περιπτώσεις με την χρήση τεχνικής βραδείας ένεσης μετά την αναρρόφηση: ο ρυθμός της ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει το 1ml διαλύματος ανά λεπτό.

Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος μόλυνσεως (π.χ. μετάδοση ηπατίτιδας) οι σύριγγες και οι βελόνες που χρησιμοποιούνται πρέπει να είναι πάντοτε αχρησιμοποίητες και στείρες.

Για μία μόνο χρήση. Κάθε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι θολό ή αποχρωματισμένο.

Για πληροφορίες σχετικά με τον χειρισμό του προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη λιδοκαΐνη (ή σε άλλα τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου) ή στην αδρεναλίνη ή σε κάποιο άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στο παράγραφο 6.1.

Λόγω της λιδοκαΐνης

- Σοβαρές διαταραχές αγωγιμότητας (π.χ. σοβαρή βραδυκαρδία, 2ου/3ου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός).
- Οξεία διαλείπουσα πορφυρία.
- Μη επαρκώς ελεγχόμενος επιληπτικός ασθενής.

Λόγω της αδρεναλίνης

- Μη ελεγχόμενη/σοβαρή υπέρταση.
- Σοβαρή καρδιακή ισχαιμία
- Επίμονη/αποφρακτική ταχυαρρυθμία.
- Θυρεοτοξίκωση.
- Φαιοχρωμοκύττωμα

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε:

Ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα

- Περιφερική αγγειοπάθεια
- Αρρυθμίες ειδικά κολπικής προέλευσης
- Καρδιακή ανεπάρκεια

-Υπόταση

Το προϊόν πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία επειδή αυτοί μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να εξισορροπήσουν μεταβολές λόγω της παράτασης της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Ασθενείς με επιληψία

Λόγω της ιδιότητάς τους να προκαλούν σπασμούς, όλα τα τοπικά αναισθητικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή.

Ασθενείς με ηπατική νόσο

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση για αποτελεσματική αναισθησία, βλέπε παράγραφο 4.2.

Ασθενείς με νεφρική νόσο

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση για αποτελεσματική αναισθησία.

Ασθενείς με θυρεοτοξίκωση

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση για αποτελεσματική αναισθησία.

Ασθενείς με μυασθένεια gravis

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση για αποτελεσματική αναισθησία, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στη δράση των τοπικών αναισθητικών.

Ασθενείς με στεφανιαία νόσο και βαλβιδική καρδιακή νόσο

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση για αποτελεσματική αναισθησία.

Ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά/αντιπηκτικά

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας μετά από εκ παραδρομής τρύπημα φλέβας και κατά τη διάρκεια στοματο-

γναθοπροσωπικής επέμβασης. Θα πρέπει να είναι πιο συχνή η παρακολούθηση του INR στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενο διαβήτη

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω της υπεργλυκαιμικής δράσης της αδρεναλίνης.

Ασθενείς με τάση προς οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά λόγω της παρουσίας της αδρεναλίνης.

Ασθενείς υπό την επήρεια παρανόμων ουσιών

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου μπορεί να μειωθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η δοσολογία πρέπει να μειώνεται στους ασθενείς άνω των 70 ετών (έλλειψη κλινικών δεδομένων) .

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα κάτω από κατάλληλες συνθήκες.

Η αδρεναλίνη μειώνει τη ροή του αίματος στα ούλα με πιθανότητα να προκληθεί τοπική νέκρωση των ιστών.

Το τοπικό αναισθητικό αποτέλεσμα μπορεί να μειωθεί εάν το προϊόν ενεθεί σε φλεγμαίνουσα περιοχή ή σε μολυσμένη περιοχή.

Υπάρχει κίνδυνος τραύματος από δάγκωμα (χείλη, μάγουλα, βλεννογόνος και γλώσσα), ιδιαίτερα σε παιδιά. Πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής ώστε να αποφεύγει τη μάσηση τσίχλας και την κατανάλωση τροφής μέχρι να αποκατασταθεί η αισθητικότητα.

Το προϊόν περιέχει μεταδιθειώδες κάλιο, ένα θειώδες άλας που σπανίως μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βροχόσπασμο.

Το προϊόν περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1mmol (39mg) ανά φύσιγγα, δηλαδή θεωρείται ως βασικά "ελεύθερο καλίου".

Το προϊόν περιέχει 0.11 mmol/ml (2.53mg/ml) νάτριο (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού). Επομένως η μέγιστη συνιστώμενη δόση του Φαρμακευτικού αυτού προϊόντος (16 mL) περιέχει 40,48 mg νατρίου που ισοδυναμεί με 2.024% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2g νατρίου, μέσω διατροφής για έναν ενήλικα.

Προφυλάξεις κατά την χρήση

Πριν από τη χρήση του προϊόντος είναι βασικό

- Να γίνεται διερεύνηση της διάθεσης του ασθενούς, των τρεχουσών θεραπειών και του ιστορικού του.
- Να διατηρείται προφορική επαφή με τον ασθενή.
- Να είναι διαθέσιμος μηχανισμός ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.9)

Κίνδυνος που συνδέεται με εκ παραδρομής ενδοαγγειακή ένεση

Η εκ παραδρομής ενδοαγγειακή ένεση (π.χ. ακούσια ενδοφλέβια έγχυση στη συστηματική κυκλοφορία, ακούσια ενδοφλέβια ή ενδοαρτηριακή ένεση στην περιοχή της κεφαλής και του λαιμού) μπορεί να συνδεθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σπασμοί ακολουθούμενοι από καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή καρδιοαναπνευστική καταστολή και κώμα, που προοδευτικά οδηγούν σε αναπνευστική ανακοπή, λόγω της αιφνίδιας εμφάνισης υψηλής στάθμης της αδρεναλίνης και/ή της λιδοκαΐνης στη συστηματική κυκλοφορία.

Έτσι, για να διασφαλισθεί ότι η βελόνα δεν διαπερνά κάποιο αιμοφόρο αγγείο κατά την ένεση, πρέπει να πραγματοποιείται αναρρόφηση πριν ενεθεί το τοπικό αναισθητικό. Πάντως, η απουσία αίματος στη σύριγγα δεν εγγυάται ότι έχει αποφευχθεί η ενδοαγγειακή ένεση.

Κίνδυνος που συνδέεται με ενδονευρική ένεση

Εκ παραδρομής ενδονευρική ένεση μπορεί να οδηγήσει το φάρμακο να κινηθεί παλινδρομικά κατά μήκος του νεύρου.

Για να αποφευχθεί η ενδονευρική ένεση και να προληφθούν τραυματισμοί του νεύρου σε σχέση με αποκλεισμό του νεύρου, η βελόνα πρέπει να αποσύρεται ελαφρά εάν υπάρξει αίσθηση ηλεκτρικού σοκ στον ασθενή κατά την ένεση ή αν η ένεση είναι ιδιαίτερα επώδυνη. Εάν συμβεί τραυματισμός του νεύρου από τη βελόνα, το νευροτοξικό αποτέλεσμα μπορεί να χειροτερεύσει από τη δυνητική νευροτοξικότητα της λιδοκαΐνης και από την παρουσία της αδρεναλίνης, διότι

μπορεί να επιβαρυνθεί η περινευρική παροχή αίματος και να εμποδιστεί η τοπική έκπλυση της λιδοκαΐνης.

Κίνδυνος καρδιομυοπάθειας Takotsubo ή καρδιομυοπάθειας οφειλόμενης σε στρες

Έχει αναφερθεί καρδιομυοπάθεια από στρες προκαλούμενη από ενέσιμη χορήγηση κατεχολαμινών.

Λόγω της παρουσίας της αδρεναλίνης η προσοχή και ο έλεγχος πρέπει να ενταθούν στις ακόλουθες περιπτώσεις: ασθενείς αγχωμένοι πριν από οδοντική επέμβαση ή τρόπος χορήγησης που μπορεί να συνεισφέρει στη συστηματική απορρόφηση της αδρεναλίνης π.χ. χορήγηση δόσης μεγαλύτερης από την συνιστώμενη ή σε περίπτωση κατά λάθος ενδοαγγειακής ένεσης.

Κάθε προηγούμενη γνώση τέτοιας υποκείμενης κατάστασης για ασθενείς που χρήζουν οδοντικής αναισθησίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση τοπικού αναισθητικού με αγγειοσυσταλτικό

Η σύγχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων είναι δυνατόν να απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λόγω της παρουσίας της λιδοκαΐνης

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσοχή στη χορήγηση

Αθροιστικές αλληλεπιδράσεις με άλλα τοπικά αναισθητικά. Η τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών είναι αθροιστική. Αυτό δεν θεωρείται ότι συσχετίζεται με τη δοσολογία της τοπικής αναισθησίας και τα επίπεδα στο αίμα σε ενήλικες, αλλά είναι λόγος ανησυχίας για τη χορήγηση σε παιδιά.

Η συνολική δόση της λιδοκαΐνης δεν πρέπει να υπερβαίνει την μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Οπιοειδή ηρεμιστικά (κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος). Πρέπει να χρησιμοποιείται μειωμένη δόση του προϊόντος λόγω των πιθανών αθροιστικών ενεργειών της λιδοκαΐνης και των ηρεμιστικών στο ΚΝΣ.

Αναστολείς του μεταβολισμού (π.χ. cimetidine). Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα στον ορό αμιδικού τύπου αναισθητικών μετά από σύγχρονη χορήγηση με cimetidine.

Μη εκλεκτικοί β- αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. propranolol, nadolol). Πρέπει να χορηγείται μειωμένη δόση του προϊόντος λόγω της πιθανής αύξησης της αρτηριακής πίεσης.
Συνιστάται στενή καρδιαγγειακή παρακολούθηση.

Λόγω της παρουσίας της αδρεναλίνης

Αλληλεπιδράσεις που δεν συνιστώνται

Μεταγαγγλιακοί αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. guanadrel, guanethidine και αλκαλοειδή της rauwolfia). Πρέπει να χρησιμοποιείται μειωμένη δόση του προϊόντος υπό στενή ιατρική παρακολούθηση ακολουθούμενη από προσεκτική αναρρόφηση λόγω της πιθανής αυξημένης ανταπόκρισης στους αδρενεργικούς αγγειοσυσταλτικούς παράγοντες. Υπάρχει κίνδυνος υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών επιπτώσεων.

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προσοχή στη χορήγηση

Αλογονωμένα πτητικά αναισθητικά (π.χ. halothane). Πρέπει να χορηγείται μειωμένη δόση του προϊόντος λόγω της ευαισθητοποίησης της καρδιάς στις αρυθμιογόνες ιδιότητες των κατεχολαμινών. Υπάρχει κίνδυνος σοβαρής κοιλιακής αρρυθμίας.
Η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Μη εκλεκτικοί β-αδρενεργικοί αποκλειστές (π.χ. propranolol, nadolol). Πρέπει να χορηγείται μειωμένη δόση του προϊόντος λόγω της πιθανής αύξησης της αρτηριακής πίεσης.
Συνιστάται στενή καρδιαγγειακή παρακολούθηση.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, maprotiline, protriptyline). Η δόση και ο ρυθμός της χορήγησης του προϊόντος πρέπει να μειώνονται λόγω της ενίσχυσης της δράσης της αδρεναλίνης.
Συνιστάται στενή καρδιαγγειακή παρακολούθηση.

Αναστολείς της MAO (Α-εκλεκτικοί αναστολείς της MAO όπως brofaromine, moclobemide, toloxatone και μη-εκλεκτικοί αναστολείς της MAO όπως phenelzine, tranylcypromine, linezolid).

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση λόγω της πιθανής ενίσχυσης της δράσης της αδρεναλίνης.

Αναστολείς της COMT (Αναστολείς της κατεχολ-Ο-μεθυλ τρανσφεράσης) (π.χ. entacapone, tolcapone).

Μπορεί να εμφανιστούν αρρυθμίες, αυξημένος καρδιακός ρυθμός, και διαταραχές της πίεσης.

Συνιστάται καρδιαγγειακή παρακολούθηση.

Φάρμακα με συνδυασμό αδρενεργικής- σεροτονινικής δράσης (π.χ. venlafaxine, milnacipran, sertraline). Η δόση και ο ρυθμός της χορήγησης του προϊόντος πρέπει να μειώνονται λόγω αθροιστικής ή συνεργικής δράσης στην πίεση και τον καρδιακό ρυθμό.

Συνιστάται καρδιαγγειακή παρακολούθηση (κατά προτίμηση με ECG).

Φάρμακα που προκαλούν αρρυθμίες σε συνδυασμό με αδρεναλίνη (π.χ. αντιαρρυθμικά όπως digitalis, quinidine). Η δόση του φαρμάκου πρέπει να μειώνεται λόγω αθροιστικής ή συνεργικής δράσης στον καρδιακό ρυθμό.

Συνιστώνται προσεκτική αναρρόφηση πριν από τη χορήγηση και καρδιαγγειακή παρακολούθηση (ECG).

Εργοτινικού τύπου ωκυτόκια φάρμακα (π.χ. methylsergide, ergotamine, ergonovine). Να χρησιμοποιείται το προϊόν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση λόγω αθροιστικής ή συνεργικής δράσης στην αρτηριακή πίεση και/ή ισχαιμική ανταπόκριση.

Συμπαθομιμητικά αγγειοσυσπαστικά (π.χ. κυρίως κοκαΐνη αλλά και amphetamine, phenylephrine, pseudoephedrine, oxymetazoline) ***και άλλα συμπαθομιμητικά*** (όπως isoproterenol, levothyroxine, methyl dopa, αντισταμινικά (όπως chlorpheniramine, diphenhydramine). Υπάρχει κίνδυνος αδρενεργικής τοξικότητας. Πρέπει να χρησιμοποιείται μειωμένη δόση του προϊόντος. Εάν έχει χρησιμοποιηθεί κοκαΐνη μέσα σε 24 ώρες, η προγραμματισμένη οδοντιατρική επέμβαση πρέπει να αναβληθεί.

Φαινοθειαζίνες και άλλα νευροληπτικά. Πρέπει να χρησιμοποιείται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση και καρδιαγγειακό έλεγχο σε ασθενείς με υπόταση λόγω της πιθανής αναστολής της δράσης της αδρεναλίνης.

4.6 Αναπαραγωγή, κύηση και γαλουχία

Αναπαραγωγή

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα σε προκλινικές μελέτες.

Κύηση

Δεν αναμένονται ενέργειες κατά την κύηση, διότι η συστηματική έκθεση στη λιδοκαΐνη και αδρεναλίνη είναι αμελητέα. Το προϊόν μπορεί να χορηγηθεί κατά την κύηση. Βλέπε παράγραφο 5.3

Γαλουχία

Η λιδοκαΐνη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο μητρικό γάλα αλλά δεν αναμένονται ενέργειες στα νεογνά και βρέφη με τις θεραπευτικές δόσεις του προϊόντος. Το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη γαλουχία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το διάλυμα με συνδυασμό λιδοκαΐνης αδρεναλίνης μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων. Ζάλη (περιλαμβανομένου και ιλίγγου), ανωμαλίες στην όραση και κόπωση μπορεί να εμφανιστούν μετά την χορήγηση του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς δεν πρέπει να φεύγουν από το οδοντιατρείο πριν παρέλθουν 30 λεπτά μετά την επέμβαση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Περίληψη των δεδομένων ασφαλείας

Μετά τη χορήγηση του προϊόντος οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες με αυτές που έχουν παρατηρηθεί με άλλα τοπικά αμιδικά αναισθητικά σε συνδυασμό με αγγειοσυσπαστικά. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά δόσοεξαρτώμενες και μπορεί να είναι αποτέλεσμα υψηλών συγκεντρώσεων στο πλάσμα λόγω υπερδοσολογίας, ταχείας απορρόφησης ή εκ παραδρομής ενδοαγγειακής ένεσης. Μπορεί επίσης να προέρχονται από υπερευαισθησία, ιδιοσυγκρασία, ή μειωμένη ανοχή από συγκεκριμένους ασθενείς. Διαταραχές του νευρικού συστήματος, καρδιακές διαταραχές και αγγειακές διαταραχές είναι οι πλέον παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά συστηματικές. Η παρουσία της αδρεναλίνης αυξάνει το προφίλ ασφαλείας του προϊόντος λόγω της συμπαθομιμητικής δράσης.

β) Ανεπιθύμητες ενέργειες σε πίνακα.

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές, κλινικές δοκιμές και τη βιβλιογραφία.

Κατά κανόνα η συχνότητα εμφάνισης αρχικών σημείων τοξικότητας από το ΚΝΣ ή το καρδιαγγειακό θεωρείται σπάνια.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσεται ως ακολούθως:

Πολύ συχνή ($\geq 1/10$), Συχνή ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), Όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), Σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), Πολύ σπάνια (<10.000) και Όχι γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα).

Κατάταξη σύμφωνα με το Οργανικό Σύστημα της MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ σπάνια	Στοματικά αποστήματα Φατνιακή οστεΐτιδα
	Όχι γνωστή	Ουλίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνια	Υπερευαισθησία (1) Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (1)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνια	Κατάσταση σύγχυσης, αποπροσανατολισμός Λογόρροια
	Πολύ σπάνια	Κατάσταση ευφορίας Άγχος/ Νευρικότητα/ Διέγερση/ Ανησυχία
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος	Συχνή	Περιφερική νευροπάθεια (3) Νευραλγία (νευροπαθητικός πόνος) Υποαισθησία/αιμωδία Δυσαισθησία που περιλαμβάνει Δυσγευσία (π.χ μεταλλική γεύση, διαταραχή γεύσης) (3) Αγευσία (3) Κεφαλαλγία Ζάλη

	Σπάνια	Τρόμο Βαθεία καταστολή του ΚΝΣ Απώλεια συνείδησης Κώμα Σπασμοί (4) (περιλαμβανομένων τονικών και κλονικών σπασμών) Προσυγκοπή, συγκοπή Διαταραχές του λόγου (π.χ. δυσαρθρία) Διαταραχές της ισορροπίας Υπνηλία Νυσταγμός Σύνδρομο Horner Παράλυση του τρίτου νεύρου (oculomotor paralysis)
	Πολύ σπάνια	Παραισθησία (π.χ. αίσθημα καύσου, αίσθημα μυρμηγκίασης στο δέρμα χωρίς εμφανές φυσικό αίτιο)
Διαταραχές της όρασης	Σπάνια	Βλεφαρόπτωση, εξόφθαλμος Διπλωπία (παράλυσις των οφθαλμοκινητικών μυών) Αμαύρωσις Μυδρίαση Μύση Βλάβη της όρασης Θολή όραση Διαταραχή προσαρμογής
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Σπάνια	Τίγγος
	Πολύ σπάνια	Εμβοές/υπερακουσία
Καρδιακές διαταραχές	Συχνή	Παλμοί Ταχυκαρδία
	Πολύ σπάνια	Διαταραχές αγωγιμότητας (κολποκοιλιακός αποκλεισμός) Βραδυαρρυθμία

		Βραδυκαρδία Καταστολή του μυοκαρδίου Καρδιακή ανακοπή Ταχυαρρυθμία (περιλαμβανομένων της κολπικής εκτακτοσυστολής και της κολπικής μαρμαρυγής) (6) Στηθάγχη
--	--	--

Αγγειακές διαταραχές	Συχνή	Υπόταση (με πιθανή κατάρρευση του κυκλοφορικού) Υπέρταση Ωχρότητα (τοπική, περιφερειακή, γενική)
	Πολύ σπάνια	Αγγειοδιαστολή Αγγειοσυστολή Εξάψεις
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Δύσπνοια
	Σπάνια	Βρογχόσπασμος/άσθμα (2)
	Όχι γνωστή	Αναπνευστική καταστολή Άπνοια (αναπνευστική ανακοπή) Υποξία(4) (περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής) Υποαερισμός Υπεραερισμός Ταχύπνοια Βραδύπνοια Υπερκαπνία (4) Χάσμημα Δυσφωνία (βραχνάδα (1)) Συριγμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνή	Στοματική υποαισθησία (και περιστοματική) (3) Στοματική δυσαισθησία (και περιστοματική)

	Όχι συχνή	Ναυτία Έμετος
	Πολύ σπάνια	Στοματική παραισθησία (και περιστοματική) Πρήξιμο των χειλέων, των ούλων και της γλώσσας (8)
	Όχι γνωστή	Απολέπιση των ούλων και του στοματικού βλεννογόνου/εξέλκωση/οδοντική νέκρωση (7) Δυσφαγία (1) Στοματίτις, γλωσσίτις Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνή	Εξάνθημα Κνησμός (φαγούρα)
	Σπάνια	Αγγειοοίδημα (1) (οίδημα στο πρόσωπο/γλώσσα/χείλη/λαιμό/ λάρυγγα/περικογχικό οίδημα Ουρτικάρια
	Πολύ σπάνια	Υπεριδρωσία Οίδημα στο πρόσωπο
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνή	Μυαλγία Αρθραλγία
	Πολύ σπάνια	Μυϊκή συσπαση, μυοσκελετική ακαμψία Τρισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης	Συχνή	Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης
	Πολύ σπάνια	Πόνος Πόνος στο σημείο της ένεσης Κόπωση, αδυναμία Αίσθημα ψύχους, αίσθημα

	Όχι γνωστή	καύσου, μη φυσιολογική αίσθηση Ρίγη Δυσφορία Πρήξιμο στο σημείο της ένεσης Ανησυχία Πυρεξία
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και διαδικαστικές επιπλοκές	Συχνή	Πόνος μετά τη διαδικασία Σύγχυση

(1)– (8): οι επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στη συνέχεια

γ) Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθυμητών ενεργειών

- 1) Η εμφάνιση υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις) περιλαμβάνει ποικίλα, χαρακτηριστικά συμπτώματα, όπως εξάνθημα (κηλιδώδες), κνίδωση, κνησμό, βρογχόσπασμο, συριγμό και αγγειοοίδημα. Το αγγειοοίδημα περιλαμβάνει οίδημα του προσώπου/χειλέων/λαιμού/λάρυγγα και περικογχικό οίδημα. Το λαρυγγοφαρυγγικό οίδημα μπορεί χαρακτηριστικά να εμφανιστεί με βραχνάδα και/ή δυσφαγία.
- 2) Ο βρογχόσπασμος (βρογχοσυστολή) μπορεί χαρακτηριστικά να εμφανιστεί με δύσπνοια.
- 3) Αυτές οι νευρικές ανωμαλίες μπορεί να εμφανιστούν μαζί με συμπτώματα μη φυσιολογικής αίσθησης (π.χ. παραισθησία, υποαισθησία, δυσαισθησία, υπεραίσθησία κ.λ.π.) των χειλέων, γλώσσας και του στοματικού ιστού.
- 4) Υποξία και υπερκαπνία ακολουθούν την καταστολή του αναπνευστικού και/ή των σπασμών και την παρατεταμένη μυϊκή άσκηση.
- 5) Αυτές οι νευρομεσολαβούμενες ενέργειες, οφείλονται στην παρουσία του τοπικού αναισθητικού/αγγειοσυσπαστικού σε υπερβολικές δόσεις περιφερειακά ή στη συστηματική κυκλοφορία.
- 6) Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιοπάθεια ή σε εκείνους που λαμβάνουν ορισμένα φάρμακα (κεφάλαιο 4.5)
- 7) Αυτό οφείλεται στην υπερβολική τοπική επίδραση του αγγειοσυσπαστικού.
- 8) Αυτό εμφανίζεται σε περίπτωση τυχαίου δαγκώματος ή μάσησης των χειλέων ή της γλώσσας σε περίπτωση που η αναισθησία εμμένει.

Λόγω της παρουσίας της αδρεναλίνης οι προφυλάξεις και ο έλεγχος πρέπει να εντείνονται στην περίπτωση ασθενών με άγχος πριν από την οδοντική επέμβαση.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κάθε προηγούμενη γνώση τέτοιας υποκείμενης κατάστασης σε ασθενείς που απαιτείται οδοντική αναισθησία και να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δόση τοπικού αναισθητικού με αγγειοσπαστικό.

δ) Παιδιατρικοί ασθενείς

Τα δεδομένα ασφαλείας ήταν παρεμφερή σε παιδιά και εφήβους από 4-18 ετών συγκριτικά με τους ενήλικες

Αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμάκου είναι σημαντική.

Επιτρέπει την συνεχή παρακολούθηση της σχέσης ωφέλειας προς αναμενόμενους κινδύνους του φαρμάκου.

Ζητείται από τους επαγγελματίες της υγείας να αναφέρουν κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR 15562 Χολαργός
Τηλ +30 21 32040380/337
Φαξ +30 210 6549585
Ιστότοπος <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Τύποι υπερδοσολογίας

Η υπερδοσολογία των τοπικών αναισθητικών, με την ευρεία έννοια, χρησιμοποιείται για να περιγράψει:

- Απόλυτη υπερδοσολογία
- Σχετική υπερδοσολογία
- Εκ λάθους ένεση σε αιμοφόρο αγγείο ή
- Μη φυσιολογική ταχεία απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία ή
- Επιβράδυνση μεταβολισμού και απομάκρυνσης του προϊόντος.

Συμπτωματολογία

Λόγω της λιδοκαΐνης

Τα συμπτώματα είναι δόσοεξαρτώμενα και έχουν προοδευτική σοβαρότητα στην κατηγορία των νευρολογικών εκδηλώσεων, ενώ ακολουθεί αγγειακή, αναπνευστική και τελικά καρδιακή τοξικότητα (λεπτομέρειες στην παράγραφο 4.8)

Λόγω της αδρεναλίνης

Υπερδοσολογία της αδρεναλίνης μπορεί να προκαλέσει καρδιαγγειακά προβλήματα.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Πρέπει να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα μέσων ανάνηψης πριν από την έναρξη της οδοντικής αναισθησίας με τοπικά αναισθητικά.

Εάν υπάρξει υποψία οξείας τοξικότητας, η χορήγηση του προϊόντος πρέπει να σταματήσει αμέσως.

Πρέπει να χορηγηθεί αμέσως οξυγόνο με υποβοηθούμενη αναπνοή αν απαιτείται.

Σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής απαιτείται άμεση καρδιοπνευμονική ανάνηψη.

5.ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Νευρικό σύστημα/Τοπικά αναισθητικά/Αμίδια/_Λιδοκαΐνη, συνδυασμοί

ATC code: NO1BB52

Μηχανισμός δράσης:

Η λιδοκαΐνη σταθεροποιεί τις κυτταρικές μεμβράνες των νευρικών κυττάρων, μέσω αποκλεισμού της εισόδου ιόντων απαραίτητων για την πρόκληση και αγωγή των διεγέρσεων, προκαλώντας έτσι τοπική αναισθητική δράση.

Δεδομένου ότι η λιδοκαΐνη, όπως και οι άλλοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην τοπική αναισθησία, δεν έχει αγγειοσυσπαστική δράση, η προσθήκη της αδρεναλίνης στο διάλυμα:

- ενισχύει την παραμονή του διαλύματος στο σημείο της ένεσης, ενισχύει και παρατείνει την αναισθητική δράση, ενώ παράλληλα μειώνει το ποσοστό του αναισθητικού που εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία
- μειώνει την αιμορραγία ακριβώς στο σημείο της ένεσης, κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Έναρξη και διάρκεια αναισθησίας:

- Όταν χρησιμοποιείται για αναισθησία με διήθηση σε οδοντιατρικούς ασθενείς, ο χρόνος έναρξης είναι κατά μέσον όρο λιγότερος από δύο λεπτά.

Το LIGNOSPAN παρέχει μέση πολφική αναισθησία τουλάχιστον εξήντα λεπτών με μέση διάρκεια δράσης της αναισθησίας των μαλακών ιστών περίπου δυόμισυ ωρών.

- Όταν χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό των νεύρων σε οδοντιατρικούς ασθενείς, ο χρόνος έναρξης είναι, κατά μέσον όρο, δύο έως τέσσερα λεπτά. Το LIGNOSPAN παρέχει πολφική αναισθησία κατά μέσον όρο τουλάχιστον ενενήντα λεπτών με μέση διάρκεια της αναισθησίας των μαλακών ιστών, τρεις έως τρεις και ένα τέταρτο ώρες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η υπάρχουσα πληροφορία προέρχεται από διάφορα σκευάσματα, συγκεντρώσεις και χρήσεις της λιδοκαΐνης και αποδεικνύει ότι η λιδοκαΐνη απορροφάται πλήρως μετά από παρεντερική χορήγηση και ο ρυθμός απορρόφησης εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες όπως το σημείο χορήγησης και η παρουσία ή μη αγγειοσυσταλτικού παράγοντα. Εκτός από την ενδοαγγειακή χορήγηση, τα μεγαλύτερα επίπεδα αίματος παρατηρούνται μετά από μεσοπλευρικό νευρικό αποκλεισμό και τα χαμηλότερα μετά από υποδόρια χορήγηση.

Η λιδοκαΐνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα, πιθανότατα μέσω παθητικής διάχυσης.

Περίπου το 90% της χορηγούμενης λιδοκαΐνης αποβάλλεται με τη μορφή διαφόρων μεταβολιτών και λιγότερο από 10% αποβάλλεται αμετάβλητο. Ο κύριος μεταβολίτης στα ούρα είναι ένα σύμπλοκο με 4-υδροξυ-2,6-διμεθυλανιλίνη.

Μελέτες για το μεταβολισμό της λιδοκαΐνης μετά από ενδοφλέβια ένεση (i.v. bolus injection), έδειξαν ότι ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης είναι τυπικά 1.5 έως 2 ώρες.

Λόγω του γρήγορου ρυθμού μεταβολισμού της λιδοκαΐνης, κάθε κατάσταση που επηρεάζει την ηπατική λειτουργία μπορεί να μεταβάλλει την κινητική της λιδοκαΐνης. Ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης μπορεί να παραταθεί στο διπλάσιο ή και περισσότερο σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την κινητική της λιδοκαΐνης αλλά μπορεί να αυξήσει τη συσσώρευση των μεταβολιτών.

Παράγοντες όπως η οξέωση και η χρήση διεγερτικών και κατασταλτικών του ΚΝΣ επηρεάζουν τα επίπεδα της λιδοκαΐνης στο ΚΝΣ που απαιτούνται για την πρόκληση εμφανούς συστηματικής δράσης.

Η εμφάνιση των ανεπιθύμητων εκδηλώσεων αυξάνει με την αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα πάνω από 6.0mcg ελεύθερης βάσης ανά ml.

Σε πιθήκους του είδους rhesus (rhesus monkey), βρέθηκε ότι αρτηριακά επίπεδα αίματος 18-21mcg/ml είναι το όριο για σπαστική δραστηριότητα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας με λιδοκαΐνη, αδρεναλίνη και με συνδυασμό λιδοκαΐνη+αδρεναλίνη. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση με την λιδοκαΐνη. Όμως παρατηρήθηκαν κάποιες επιπτώσεις στην αναπαραγωγή και τερατογένεση σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αδρεναλίνη σε δόσεις πολύ υψηλότερες από αυτές που συνιστώνται για οδοντιατρική θεραπεία σε ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο, μεταδιθειώδες κάλιο (E224), εδετικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, ενέσιμο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, το φάρμακο δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα ενέσιμα φάρμακα.

6.3 Χρόνος ζωής

24 μήνες

6.4 Ειδικές συνθήκες διατήρησης

Οι φύσιγγες Lignospan πρέπει να αποθηκεύονται σε ξηρό μέρος, προστατευόμενες από το φως, στον κλειστό εξωτερικό περιέκτη, σε θερμοκρασία κάτω των 25 C.

Το φάρμακο δεν πρέπει να καταψύχεται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

50 φύσιγγες (cartridges) ×1,8ml σε μεταλλικό κουτί

50 φύσιγγες (cartridges) ×1,8ml σε χάρτινο κουτί (πλαστικές θήκες 5×10 φύσιγγες)

6.6 Οδηγίες χειρισμού και απόρριψης

Κάθε μη χρησιμοποιημένο προϊόν ή υλικό προς απόρριψη πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις οδηγίες των αρμοδίων αρχών.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ιωάννης Τσαπράζης ΑΕ

Μιχαλακοπούλου 157

11527 Αθήνα

τηλ. +30 210 7716416

Φαξ +30 210 7711100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ