

Xylocard

MR EF

Aspen Nordic

Injektionsvätska, lösning 20 mg/ml
(Klar och färglös vätska)

Retbarhetsnedsättande medel

Aktiv substans:

Lidokain

ATC-kod:

C01BB01

Läkemedel från Aspen Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2018-01-31.

Indikationer

Hjärtarytmi: Terapi vid och profylax efter ventrikulära takyarytmier inklusive recidiv av kammarflimmer, speciellt i samband med hjärtinfarkt, mekanisk irritation av myokardiet vid hjärtoperationer, diagnostiska ingrepp (t ex hjärkateterisering och angiokardiografi), digitalisintoxikation och intoxication med tricykliska antidepressiva medel.

Status epilepticus: Behandling av status epilepticus med Xylocard intravenöst lämpar sig bäst för fall av grand mal och Jackson-attacker, där man för övervakningen av patienten ej önskar sänka medvetandegraden.

Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, lidokain, eller mot andra lokalanestetika av amidtyp, till exempel prilokain, mepivakain eller bupivakain eller mot något hjälpämne. AV-block II och III (utan samtidig behandling med pacemaker).

Dosering

Doseringen är individuell och bör ges under EKG-övervakning.

Vid chock, manifest hjärtsvikt eller uttalad leverfunktionsnedsättning bör dosen reduceras väsentligt.

När höga doser används och patientens myokardiella funktion är försämrad, krävs försiktighet vid kombination med andra läkemedel som minskar retbarheten av hjärtmuskeln. Lidokainbehandling kan förvärra arytmier. Kaliumkoncentrationen bör normaliseras innan behandling med Xylocard påbörjas. Vid bradykardi komplicerad av ventrikulär takyarytmi kan Xylocard behöva kombineras med atropin eller atropinliknande medel eller behandling med pacemaker.

Hjärtarytmi: Terapeutiskt plasmakoncentrationsintervall är 1,5-6 µg/ml (6,5-26 µmol/l).

Vuxna: Vid behandling av ventrikulära arytmier bör en intravenös injektion ges initialt, följt av en intravenös infusion. Laddningsdos ges för att snabbt erhålla antiarytmisk effekt. Ges ingen laddningsdos dröjer det flera timmar tills terapeutiska plasmanivåer uppnås med kontinuerlig infusion.

En normal laddningsdos är ½- 1 ampull av 5 ml 2 % (20 mg/ml) = 50-100 mg lidokainhydroklorid. Denna dos motsvarar 1 mg/kg kroppsvikt/injektion. Den intravenösa injektionen bör ges med en hastighet av 25-50 mg/minut (= 1,25-2,5 ml/minut). Effekt erhålls vanligen inom 1-2 minuter och varar vanligen ca 15-20 minuter. Om ingen effekt observeras efter den första injektionen kan ytterligare en eller två injektioner ges med 5-10 minuters intervall.

Kontinuerlig intravenös infusion av lidokain ges vanligen som 2-4 mg/minut. I vissa fall har högre doser än 4 mg/minut erfordrats för att få antiarytmisk effekt. Om dosen måste höjas under pågående intravenös infusion, ges först en långsam intravenös injektion på 25-100 mg för att uppnå den erforderliga blodkoncentrationen. Därefter justeras infusionshastigheten. Mer än 200-300 mg ska inte ges under en timme.

Hastigheten på den intravenösa infusionen bör omvärderas så fort patientens hjärtrytm verkar vara stabil eller vid de tidigaste tecknen på toxicitet.

Det är sällan nödvändigt att fortsätta den intravenösa infusionen av lidokain längre perioder.

Barn:

Laddningsdos är 0,5-1 mg/kg kroppsvikt given som långsam intravenös injektion med en hastighet på 0,5-1 mg/kg/min. Kontinuerlig infusion; normaldos är 0,03 – 0,07 mg/kg kroppsvikt/minut.

Beredning av infusionslösning:

I regel används en koncentration av 2 mg lidokain per ml i infusionslösningen. Vid högre dosering och då vätsketillförseln bör begränsas, används en högre koncentration (se nedanstående tabeller).

Xylocard är blandbart med 5 % (50 mg/ml) glukoslösning, invertoslösning, dextranlösning, isoton natriumkloridlösning, Ringerlösning och natriumbikarbonatlösning.

Önskad konc. av lidokainhydroklorid	Föreslagen spädning (varje ampull innehåller 5 ml = 100 mg)	Slutgiltig konc. av lidokainhydroklorid
2 mg/ml	11 ampuller tillsätts till 500 ml	1100 mg i 555 ml = 1,98 mg/ml
4 mg/ml	12 ampuller tillsätts till 250 ml	1200 mg i 310 ml = 3,87 mg/ml

Tillsats av läkemedel till infusionsvätskor innebär alltid en risk med avseende på sterilitet, hållbarhet och inkompatibilitet. Som regel skall infusionsvätskor med godkända tillsatser användas inom 12 timmar.

Observera: Under infusionsbehandling med lidokain ska administreringshastigheten kontrolleras noggrant. Lidokain kan vara dödligt vid för snabb infusion. Användning av en noggrann volumetrisk infusionspump som ger önskad dos, oftast 1-2 ml/minut av en lösning på 2 mg/ml, rekommenderas. När en droppräknande apparat används, kan följande tabell användas som visar ungefärliga infusionshastigheter (droppar per minut för olika doser och droppstorlekar).

Ungefärlig infusionshastighet (droppar per minut) för infusionsaggregat med olika droppstorlekar (droppar/ml).

15 droppar/ml			
Konc.	2 mg per min	3 mg per min	4 mg per min
Xylocard i infusions- lösningen			
2 mg/ml	15	23	30
4 mg/ml	8	11	15

20 droppar/ml			
Konc.	2 mg per min	3 mg per min	4 mg per min
Xylocard i infusions- lösningen			
2 mg/ml	20	30	40
4 mg/ml	10	15	20

60 droppar/ml			
Konc.	2 mg per min	3 mg per min	4 mg per min
Xylocard i infusions- lösningen			
2 mg/ml	60	90	120
4 mg/ml	30	45	60

Status epilepticus

Initialbehandling:

Vuxna: Laddningsdos är 1 1/2 ampull Xylocard 20 mg/ml motsvarande 150 mg lidokainhydroklorid, vilket motsvarar ca 2 mg/kg kroppsvikt. Vid behov kan dosen höjas till 4 mg/kg kroppsvikt. Den intravenösa injektionen ges med en hastighet av 25-50 mg/minut (1,25 - 2,5 ml/minut).

Barn: Initial dos är 2 mg/kg kroppsvikt; kan höjas till 4 mg/kg kroppsvikt. Dosen ges som långsam intravenös injektion under minst en minut.

Volym Xylocard som behövs för ca 2 mg/kg:

	Xylocard 2 % (20 mg/ml)	Lidokainhydroklorid
Vuxna		
75 kg	7,5 ml	150 mg = 1 ½ ampull
Barn		
5 kg	0,5 ml	10 mg

	Xylocard 2 % (20 mg/ml)	Lidokainhydroklorid
10 kg (4 månader - 2 år)	1 ml	20 mg
15 kg (2-4 år)	1,5 ml	30 mg
20 kg (4-6 år)	2 ml	40 mg
25 kg (6-10 år)	2,5 ml	50 mg = ½ ampull
30 kg	3 ml	60 mg
35 kg (10-14 år)	3,5 ml	70 mg
40 kg	4 ml	80 mg
45 kg	4,5 ml	90 mg
50 kg (>14 år)	5 ml	100 mg = 1 ampull

Fortsatt behandling

Vuxna: Fortsatt behandling ges som intravenöst dropp i högst 5 timmar. Normaldos är 0,1 mg/kg kroppsvikt/minut, vilket motsvarar 8 mg/minut för en person på 80 kg.

Barn: Kontinuerlig infusion ges med 0,1 mg/kg kroppsvikt/minut i högst 5 timmar.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion: Försiktighet bör iakttas vid upprepade behandling med Xylocard till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Funktionsnedsättning kan innebära risk för ackumulering av metaboliter (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Äldre: Minskad dos kan vara nödvändigt för äldre patienter, särskilt med nedsatt kardiovaskulär- njur- och/eller leverfunktion och/eller vid förlängd infusion. Äldre patienter bör ges minskade doser med hänsyn till ålder och fysisk funktion (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

EKG-monitorering bör genomföras när lidokain ges som intravenös infusion.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med hjärtinkompensation och hypotension samt vid bakre diafragmal infarkt med blockeringstendens.

Bradykardi. Obehandlat AV-block grad I med bifascikulärt block. Hypokalemi.

Vid höga doser och nedsatt hjärtmuskelfunktion bör kombinationsbehandling med mer än ett retbarhetsnedsättande medel ske med försiktighet.

Behandlingen kan medföra risk för att arytmier förvärras eller nya typer av arytmier uppkommer.

Nedsatt lever- eller njurfunktion kan innebära en risk för ackumulering och toxiska effekter eftersom lidokain metaboliseras i levern och metaboliterna utsöndras via njurarna. Försiktighet bör därför iakttas hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion vid upprepade behandling med lidokain.

På grund av en lägre enzymkapacitet kan nyfödda riskera att få methemoglobinemi. Methemoglobinemi kan ge kliniskt synliga tecken (cyanos) och kan eventuellt om nödvändigt behandlas med metyltionin.

Teoretiskt sett kan lidokain öka risken för porfyri. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Försiktighet bör iakttas om intravenös lidokain (Xylocard) ges till patienter med akut porfyri.

Behandling av biverkningar av normal eller för hög dos (se Överdosing).

Interaktioner

Lidokain metaboliseras av CYP1A2 och CYP3A4. Vid samtidig behandling med läkemedel som hämmar CYP1A2 eller CYP3A4, alternativt inducerar CYP3A4 finns risk för ökade eller minskade plasmakoncentrationer av lidokain.

Följande kombinationer med Xylocard bör undvikas:

Cimetidin: Under infusion av lidokain kan plasmahalterna stiga till toxiska nivåer om cimetidin tillföres på grund av hämmad metabolism. Patienter behandlade med cimetidin får högre plasmanivåer av lidokain än kontroller såvida ej infusionshastigheten reduceras. Kombinationen bör undvikas. Vid engångsdoser av cimetidin (400 mg) sågs ingen effekt på plasmakoncentrationen av lidokain i samband med epidural analgesi vid kejsarsnitt.

Fluvoxamin är en känd hämmare av CYP1A2 och hämmar på så sätt metabolismen av lidokain. I kombination med fluvoxamin fås högre plasmanivåer av lidokain jämfört med kontroll och infusionshastigheten kan därför behöva reduceras.

Följande kombinationer med Xylocard kan kräva dosanpassning:

Beta-receptorblockerande medel: Klass I-antiarytmika och beta-receptorblockerande medel (inklusive labetalol) har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hämodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid "sick sinus syndrome" och patologisk AV ledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid. Under infusion av lidokain kan plasmahalterna stiga ca 30 % om propranolol tillföres. Patienter som redan står på propranolol tenderar att få högre lidokainhalter än kontroller.

Amiodaron: Toxiska lidokainhalter i plasma med kramper utvecklades 2,5 dygn efter insättning av amiodaron hos en patient redan behandlad med lidokain. I prospektiva studier på 15 patienter kunde man ej visa att amiodaron hämmar metabolismen av intravenöst lidokain. I en annan studie på sex patienter befanns emellertid koncentrationen av lidokain öka i plasma efter administrering av amiodaron. Det har föreslagits att detta beror på en hämning av CYP3A4 som metaboliserar lidokain.

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan vid kombination således öka plasmakoncentrationen av lidokain.

Vid samtidig tillförsel av lidokain och karbamazepin, *fenobarbital*, *fenytoin*, *primidon* eller *johannesört* (*Hypericum perforatum*) vilka är enzyminducerare, har minskade plasmakoncentrationer av lidokain rapporterats. På motsvarande sätt kan hämmare av CYP3A4 som klaritromycin, telitromycin, ketokonazol, itraconazol och ritonavir ge ökande plasmakoncentrationer av lidokain.

Graviditet

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lidokain saknas.

Lidokain passerar placenta. Det är rimligt att förmoda att lidokain har använts hos ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Det finns inga hållpunkter för att lidokain kan orsaka störningar i reproduktionsprocessen såsom ökad missbildningsfrekvens eller direkt eller indirekt fosterpåverkan. Riskerna för människa är dock inte fullständigt utredda.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryo/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln (se Prekliniska uppgifter).

Xylocard ska bara användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Amning

Lidokain utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Påverkan på barnet är osannolik vid användning av rekommenderade doser. Amning kan därför fortsätta vid behandling med Xylocard.

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av Xylocard är centralnervösa (5-10%). Biverkningarna är i allmänhet dosrelaterade. Följande definitioner av frekvens används: Mycket vanliga ($>1/10$), Vanliga ($>1/100$, $\leq 1/10$), Mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $\leq 1/100$), Sällsynta ($>1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$)

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Neonatal methemoglobinemi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, parestesier, dåsighet

Mindre vanliga: Bestående yrsel, medvetslöshet, andningsdepression, konvulsioner, tinnitus, desorientering, dimsyn, tremor

Hjärtat

Mindre vanliga: Bradykardi och hypotension som kan leda till hjärtstillestånd. Arytmier inkluderande ventrikulär takykardi/ ventrikelflimmer, proarytmi.

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Hypersensitivitet (inklusive anafylaktisk chock)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet

50 mg iv till 1 månaders barn gav mycket allvarlig intoxikation. 400 mg infiltration till 17-åring och 2 g iv till 70-åring gav letal intoxikation. 200-400 mg infiltration till vuxen gav allvarlig, 500 mg till 80-åring och 1 g iv till vuxna gav mycket allvarlig intoxikation.

Symtom

Först CNS-excitation, senare CNS-depression. Vid stora doser kan snabbt debuterande kramper vara första symtomet. Oro, yrsel, synstörningar, periorala parestesier, illamående. Därefter ataxi, hörsel förändringar, eufori, förvirring, talsvårigheter, blekhet, svettning, tremor, kramper, koma, andningsstillestånd. Arytmier ofta bradyarytmier men vid stora doser även ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer, QRS-breddökning, AV-block. Hjärtsvikt, blodtrycksfall. (Methemoglobinemi beskriven i enstaka fall.)

Behandling

Allvarliga biverkningar kräver snabb behandling. Tillförseln av Xylocard avbryts omedelbart. Vid blodtrycksfall sänkt huvudända, vätska iv ev vasopressorer som dopamin initialt 4-5 mikrog/kg/min eller efedrin 5-10 mg iv. Adrenergika av såväl alfa-receptorstimulerande (t ex metaraminol) som beta-receptorstimulerande typ (t ex isoprenalin) har i regel god effekt. Bradykardi kan behandlas med parasimpatikolytika (t ex atropin). Kramper behandlas med små doser av kortverkande barbitursyrapreparat (t ex methohexital 50-120 mg intravenöst) eller diazepam 10-20 mg till vuxna (barn 0,1-0,2 mg/kg) intravenöst. Adekvat ventilation säkras - fria luftvägar och syrgastillförsel. Vid behov intubation och kontrollerad andning (ev med hyperventilation). Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.

Farmakodynamik

Lidokain blockerar de s k natriumkanalerna i hjärtats cellmembran och reducerar aktionspotentialens stighastighet och därmed ledningshastighet i framför allt His-Purkinjes-systemet, men även i förmaks- och kammarmuskulatur. Automaticitet och retbarhet nedsätts också av lidokain. Aktionspotentialens duration (APD) och den effektiva refraktärperioden (ERP) förkortas, men kvoten ERP/APD förlängs. Sinusknuta och AV-nod påverkas ej av terapeutiska plasmakoncentrationer av lidokain. Lidokain är modellsubstans för klass I B enligt Vaughan Williams och Harrison. Lidokainets elektrofysiologiska effekter är starkt beroende av den extracellulära kaliumkoncentrationen (sannolikt sekundärt till följd av förändringen i cellernas vilopotential) och kan nästan helt upphävas vid hypokalemi. Effekterna är dessutom frekvensberoende och är obetydliga vid normala eller låga hjärtfrekvenser, men uttalade vid höga frekvenser. Effekten av lidokain kan därigenom vara förstärkt vid takyarytmier i samband med akut hjärtischemi, då läckage av kalium till extracellulärutrymme äger rum. Lidokain ger normalt inga förändringar i EKG. QT-tiden kan ibland förkortas något. Höga doser av lidokain har i djurförsök givit en negativ inotrop effekt. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är risken för provokation av hjärtsvikt liten. Vid rekommenderad dosering saknar Xylocard praktiskt taget hypotensiva och vasodilaterande effekter.

Farmakokinetik

Behandlingen med Xylocard är lätt styrbar på grund av snabb distribution, metabolism och utsöndring. Under den första halvtimmen efter en intravenös injektion sjunker plasmakoncentrationen med en halveringstid på 10-15 minuter (alfa-fas), vilket sammanhänger med den snabba distributionen till olika kroppsvävnader inklusive hjärtat. Den terapeutiska plasmakoncentrationen är mellan 1,5-6 mikrog/ml (6,5-26 mikromol/l). Plasmaproteinbindningen är ca 70%. Skenbar distributionsvolym är ca 1 l/kg. Lidokain metaboliseras till största delen i levern, (70-90%) där två intermediära metaboliter bildas: monoetylglycinexyldid (MGEX) och glycinexyldid (GX). Kliniska studier visar på att CYP1A2 och i mindre utsträckning CYP3A4 är inblandade i denna metabolism. Metaboliterna som har mindre uttalad antiarytmisk effekt utsöndras via njurarna. Mindre än 10% av den tillförda mängden lidokain utsöndras oförändrat i urinen. Risk för ackumulering av metaboliter föreligger vid nedsatt njurfunktion. Hjärtsvikt och leversjukdom innebär risk för ansamling av lidokain. Halveringstiden i eliminationsfasen (beta-fas) är mellan 90-120 minuter. Vid kontinuerlig infusion uppnås steady-state först efter 6-8 timmar. För att snabbt erhålla adekvat plasmakoncentration och därefter bibehålla den på terapeutisk nivå måste en eller flera intravenösa injektioner ges initialt.

Prekliniska uppgifter

Reproduktionstoxicitet

I studier av embryo/fosterutveckling i råttor och kanin med dosering av lidokain under organogenesen sågs inga teratogena effekter. Embryotoxicitet sågs i kanin vid modertoxisk dos. Avkomman till råttor som behandlats med modertoxisk dos under sen dräktighet och laktation visade minskad postnatal överlevnad.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Genotoxicitetsstudier av lidokain var negativa. Karcinogeniciteten av lidokain har inte studerats. Lidokains metabolit 2,6-xyloidin har genotoxisk potential in vitro. I en karcinogenicitetsstudie på råttor med exponering för 2,6-xyloidin in utero, postnalt och under hela livstiden sågs tumörer i näshålan, underhuden och levern. Den kliniska relevansen av tumörfynd vid kortvarig/intermittent användning av lidokain är okänd.

Innehåll

1 glasampull innehåller per ml: Lidokainhydroklorid monohydrat motsvarande lidokainhydroklorid anhydrat 20 mg och natriumklorid, natriumhydroxid eller saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Lidokain

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av lidokain kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att lidokain är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att lidokain kan bioackumuleras, då data saknas.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år

Xylocard i glasampull får ej frysas.

Inga särskilda anvisningar för destruktions.

Xylocard är blandbart med 5 % (50 mg/ml) glukoslösning, invertoslösning, dextranlösning, isoton natriumkloridlösning, Ringer lösning och natriumbikarbonatlösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 20 mg/ml Klar och färglös vätska

5 x 5 milliliter ampull (fri prissättning), EF