

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xylanaest 0,5 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen
Xylanaest 1 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen
Xylanaest 2 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen
Xylanaest 1 % mit Epinephrin 1:200.000 - Ampullen
Xylanaest 2 % mit Epinephrin 1:200.000 - Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xylanaest 0,5 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen: 1 ml enthält 5 mg Lidocainhydrochlorid (als Monohydrat) und 0,005 mg Epinephrin (Adrenalin).
1 Durchstechflasche enthält 250 mg Lidocainhydrochlorid und 0,25 mg Epinephrin in 50 ml.

Xylanaest 1 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen: 1 ml enthält 10 mg Lidocainhydrochlorid (als Monohydrat) und 0,005 mg Epinephrin (Adrenalin).
1 Durchstechflasche enthält 500 mg Lidocainhydrochlorid und 0,25 mg Epinephrin in 50 ml.

Xylanaest 2 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen: 1 ml enthält 20 mg Lidocainhydrochlorid (als Monohydrat) und 0,005 mg Epinephrin (Adrenalin).
1 Durchstechflasche enthält 1000 mg Lidocainhydrochlorid und 0,25 mg Epinephrin in 50 ml.

Xylanaest 1 % mit Epinephrin 1:200.000 - Ampullen: 1 ml enthält 10 mg Lidocainhydrochlorid (als Monohydrat) und 0,005 mg Epinephrin (Adrenalin). 1 Ampulle zu 5 ml enthält 50 mg Lidocainhydrochlorid und 0,025 mg Epinephrin (Adrenalin).

Xylanaest 2 % mit Epinephrin 1:200.000 - Ampullen: 1 ml enthält 20 mg Lidocainhydrochlorid (als Monohydrat) und 0,005 mg Epinephrin (Adrenalin). 1 Ampulle zu 5 ml enthält 100 mg Lidocainhydrochlorid und 0,025 mg Epinephrin (Adrenalin).

Xylanaest mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen enthalten als sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 mg/ml Methyl-4-hydroxybenzoat und 0,6 mg/ml Natriummetabisulfit (entsprechend 0,4 mg SO₂)

Xylanaest mit Epinephrin 1:200.000 - Ampullen enthalten als sonstigen Bestandteil mit bekannter Wirkung:
0,6 mg/ml Natriummetabisulfit (entsprechend 0,4 mg SO₂)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung; klar und farblos; pH-Wert 3,0 – 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur Lokal- und Regionalanästhesie mit Vasokonstriktor.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Konzentration, Menge und Applikationsweise von Lidocain sind je nach Indikation und Anwendungstechnik des Arztes unterschiedlich. Es soll stets die niedrigste Dosis verwendet werden, die zu einer wirksamen Anästhesie führt, um zu hohe Plasmaspiegel und damit ernste Nebenwirkungen zu vermeiden.

Nicht nur die absolute Dosis, sondern auch die Konzentration der verabreichten Lösung verlangt besondere Beachtung. Eine Lidocain-Dosis ist weniger toxisch, wenn sie in einem größeren Volumen einer niedrig konzentrierten Lösung verabreicht wird, als in einem geringeren Volumen einer höher konzentrierten Lösung. Daraus ergibt sich die Regel, dass unnötig hohe Konzentrationen von Lidocain zu vermeiden sind.

Für die Dosierung von Lidocain ohne Vasokonstriktor siehe in den entsprechenden Fachinformationen.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Dosierungsrichtlinien für Injektionslösungen von Lidocain mit Epinephrin (bezogen auf einen normalgewichtigen Erwachsenen mit 70 kg):

Indikation	Lidocainhydrochlorid		
	0,5 %	1 %	2 %
Infiltrationsanästhesie: Tonsillektomie/pro Tonsille	5 – 10 ml	5 – 10 ml	
Leitungsanästhesie: Brachialplexusblockade		30 ml	15 ml
Interkostalblockade		2 – 4 ml	2 – 4 ml
Paravertebralanästhesie		5 – 10 ml	
Sacralanästhesie*		10 – 30 ml	15 ml
Periduralanästhesie*		10 – 30 ml	10 – 15 ml
Pudendus-Anästhesie/pro Seite		7 – 10 ml	

** aufgrund des Konservierungsmittels dürfen Lösungen aus den Durchstechflaschen nicht für die Spinal- und Periduralanästhesie angewendet werden*

Die Gesamtdosis von Lidocain mit Vasokonstriktor soll 500 mg/70 kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Die Gesamtdosis von Epinephrin soll 0,25 mg/70 kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Die Grenzdosis für die Anwendung von Lokalanästhetika in Schleimhautbereichen beträgt ca. ½, für die intravenöse Injektion ca. ¼ der subkutan zulässigen Höchstdosis.

Maximalvolumina von Lidocainlösungen mit Epinephrin:

	0,5 %	1 %	2 %
Ampulle	-	50 ml	25 ml
Durchstechflasche *	15 ml	15 ml	15 ml

* aufgrund des Konservierungsmittels dürfen Lösungen aus den Durchstechflaschen nicht in Dosen über 15 ml angewendet werden.

Kinder von 1 bis 12 Jahren

Bei Kindern sollte man erwägen, ob nicht die Anwendung eines länger wirkenden Lokalanästhetikums ohne Epinephrinzusatz ausreicht, um den gewünschten Effekt zu erzielen, da begründete Dosierungsempfehlungen für Kinder nicht vorliegen.

Für Kinder gilt eine Maximaldosis von Lidocain von 7 mg/kg Körpergewicht in maximal 1 %-iger Lösung.

Kinder unter 1 Jahr

Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen.

Ältere Patienten

Für ältere Menschen sind Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht abzuschätzen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion können, besonders bei wiederholter Anwendung, erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ein niedriger Dosisbereich empfohlen.

Patienten mit kardialer Insuffizienz

Bei Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz oder klinisch relevanten Störungen der kardialen Erregungsbildung und -leitung ist die Dosis zu reduzieren.

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sollen grundsätzlich geringere Dosen angewendet werden.

Dental-, HNO-, Augenbereich (gehirnnahe Gefäßzirkulation) und Schleimhautbereich

Im Dental-, HNO- und Augenbereich (gehirnnahe Gefäßzirkulation) und allen Schleimhautbereichen sind die halben Maximaldosen zu beachten.

Art der Anwendung

Langsam in das zu anästhesierende Gewebe injizieren, eine wiederholte Aspiration in mehreren Ebenen wird zur Vermeidung einer intravasalen Applikation empfohlen. Beginn des Wirkeintritts abwarten.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (bei Allergie gegen Methyl-4-hydroxybenzoat sind Xylanaest mit Epinephrin-Ampullen zu verwenden, da diese kein Konservierungsmittel enthalten),
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Lokalanästhetika vom Amid-Typ,
- hochgradige Formen von Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades und andere Überleitungsstörungen,
- manifeste Herzmuskelinsuffizienz,
- schwere Hypotonie,
- frischer Myokardinfarkt,
- kardiogener oder hypovolämischer Schock,
- Geburtshilfe:
 - Parazervikalblockade in der Geburtshilfe,

- es dürfen generell keine 2 %-igen Lidocain-Lösungen sowie keine Lösungen mit Konservierungsmitteln angewendet werden,
- bei einer drohenden oder bereits bestehenden Blutung ist die Epiduralanästhesie mit 0,5 % und 1 % Lidocain kontraindiziert.

Wegen des Vasokonstriktorzusatzes darf Xylanaest mit Epinephrin nicht angewendet werden:

- zur Lokalanästhesie im Bereich der Akren (Zehen, Finger, Nasenspitze, Ohrmuschel, Penis), auf Grund der Gefahr von Nekrosen,
- bei Glaukom mit engem Kammerwinkel,
- bei paroxysmalen Tachykardien oder hochfrequenter absoluter Arrhythmie,
- bei Hyperthyreose,
- bei gleichzeitiger Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminoxidase-Hemmstoffen, da diese die Herz-Kreislaufwirkungen des Epinephrins verstärken können - das kann bis zu 14 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern zutreffen,
- zur intravasalen Injektion.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen,
- Störungen der Blutgerinnung (siehe 4.4),
- erhöhter Hirndruck.

Aufgrund des Konservierungsmittels dürfen die Lösungen, die in Xylanaest mit Epinephrin-Durchstechflaschen enthalten sind, nicht für die Spinal- und Periduralanästhesie oder in Dosen über 15 ml für andere Blockadearten angewendet werden.

Aufgrund des Gehaltes an Sulfid darf Xylanaest mit Epinephrin nicht bei Asthmatikern mit Sulfid-Überempfindlichkeit angewendet werden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lokalanästhetische Verfahren sollten immer in einer technisch und personell vollständig ausgerüsteten Umgebung durchgeführt werden, in der Personal und Arzneimittel für die Überwachung des Patienten und im Notfall die sofortige Reanimation zur Verfügung stehen. Für die Durchführung großer Blockaden und Anwendung hoher Dosen ist vor Injektion des Anästhetikums eine i.v.-Kanüle zu setzen. Ärzte müssen entsprechende Ausbildung und Erfahrung auch hinsichtlich der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität oder anderen Komplikationen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) aufweisen.

Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf eine ausreichende Volumenssubstitution zu achten. Bestehende Hypovolämien müssen behoben werden. Dosierung so niedrig wie möglich wählen. Der Patient soll bei der Anwendung liegen. Eine intravasale Applikation ist unbedingt zu vermeiden. Nicht in entzündetes Gewebe injizieren (starke Resorption, Inaktivierung von Lidocain am Wirkort).

Durch den Epinephrin-Anteil können Herzklopfen, Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und pektanginöse Beschwerden verursacht werden. Dies gilt insbesondere bei Überdosierung bzw. bei erhöhter Empfindlichkeit des Patienten (z.B. Hyperthyreose).

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Patienten mit **Blutgerinnungsstörungen**. Es ist zu beachten, dass unter **Behandlung mit Blutgerinnungshemmern** (Antikoagulantien, wie z.B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Außerdem kann eine versehentliche Gefäßverletzung zu ernsthaften Blutungen führen. Gegebenenfalls sollte die Blutungszeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), der Quicktest und die Thrombozytenzahl überprüft werden.

Im speziellen wird vor einer geplanten Spinal-/Periduralanästhesie bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (v.a. Acetylsalicylsäure) und/oder Thromboseprophylaxe in den letzten fünf Tagen vor Durchführung der Spinal-/Periduralanästhesie eine Bestimmung der Blutgerinnung als notwendig angesehen.

- Patienten, die mit **Antiarrhythmika** behandelt werden. Patienten, die mit Antiarrhythmika Klasse III (z.B. Amiodaron) behandelt werden, sollten strenge Aufsicht und EKG-Überwachung erhalten, da die Wirkungen auf das Herz additiv sein können (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit teilweiser oder vollständiger **Blockierung des kardialen Reizleitungssystems** – aufgrund der Tatsache, dass Lokalanästhetika die atrioventrikuläre Überleitung unterdrücken können.
- Patienten mit **Leber- oder Nierenfunktionsstörung**. Besonders bei Leberfunktionsstörungen kann es zur Kumulation kommen.
- Bei Patienten mit **zerebralem Anfallsleiden** muss verstärkt auf die Manifestation zentralnervöser Symptome geachtet werden. Auch bei nicht hohen Dosen von Lidocainhydrochlorid muss mit einer gesteigerten Krampfbereitschaft gerechnet werden. Beim Melkersson-Rosenthal Syndrom können allergische und toxische Reaktionen des Nervensystems auf Lokalanästhetika vermehrt auftreten.
- **Schwangeren Patientinnen** gegen Ende der Schwangerschaft (siehe 4.6).
- **Älteren Patienten** und Patienten in **schlechtem Allgemeinzustand**.
- **Kinder** sollten Dosen erhalten, die ihrem Alter und ihrem Gewicht entsprechen.
- **Patienten mit akuter Porphyrie**: Xylanaest Injektionslösungen sind wahrscheinlich porphyrinogen und sollten bei Patienten mit akuter Porphyrie nur bei dringender Indikationsstellung angewendet werden. Bei allen Patienten mit Porphyrie sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.
- Durch den Adrenalinzusatz ist bei Patienten mit **koronarer Herzkrankheit** und **Arteriosklerose, arterieller Hypertonie, Tachyarrhythmien, Diabetes mellitus (bei Mikroangiopathien Gefahr des Gangräs)** oder **Engwinkelglaukom** Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3).

Gewisse lokalanästhetische Verfahren können unabhängig vom verwendeten Anästhetikum ernste Nebenwirkungen hervorrufen, z.B.:

- **Zentralnervöse Blockaden** können, besonders bei Hypovolämie, kardiovaskuläre Depression auslösen. **Epiduralanästhesie** muss daher bei Patienten mit gestörter Herz-Kreislauf-Tätigkeit mit Vorsicht angewandt werden.
Epiduralanästhesie kann zu Hypotonie und Bradykardie führen. Dieses Risiko kann verringert werden, indem der Kreislauf mit kristalloiden oder kolloidalen Lösungen vorbelastet wird. Hypotonie muss sofort z.B. mit einem Sympathomimetikum i.v. – bei Bedarf wiederholt – behandelt werden.
- **Retro- und peribulbäre Injektionen** von Lokalanästhetika beinhalten ein geringes Risiko bleibender Augenmuskeldysfunktion. Hauptursachen dafür sind ein Trauma und/oder lokale toxische Effekte an Muskeln und/oder Nerven.
Das Ausmaß solcher Gewebsreaktionen hängt vom Grad des Traumas, der Konzentration des Lokalanästhetikums und der Wirkdauer auf das Gewebe ab. Daher sollte, wie bei allen Lokalanästhetika, die niedrigstmögliche Konzentration und Dosis verwendet werden. Vasokonstriktoren können Gewebsreaktionen verstärken und sollten nur nach strenger Indikationsstellung angewandt werden.
Retrobulbäre Injektionen können in sehr seltenen Fällen den Subarachnoidalraum des Gehirns erreichen und vorübergehend Blindheit, Herz-Kreislauf-Kollaps, Apnoe, Konvulsionen etc. auslösen.
- Bei **Injektionen in die Kopf- und Halsregionen** kann es passieren, dass ungewollt eine Arterie getroffen wird und selbst bei niedriger Dosierung Zerebralsymptome verursacht werden.
- Eine **Parazervikalblockade** kann manchmal fetale Bradykardie/Tachykardie auslösen; eine sorgfältige Überwachung der fetalen Herzfrequenz ist notwendig.

Beim Erkennen erster Anzeichen von Nebenwirkungen ist die Lokalanästhetikazufuhr sofort zu unterbrechen:

Es muss Vorsorge getroffen werden für:

- a) die Anlage eines intravenösen Zugangs (i.v. Verweilkanüle) mit Infusionslösung,
- b) die Bereitstellung von spezifischen Notfallmedikamenten:
Sauerstoff; bei Krämpfen Diazepam oder Midazolam i.v.; bei Bradykardie und AV-Block Atropin bzw. Sympathomimetika i.v.; bei anaphylaktischem Schock Plasmaexpander, Adrenalin, Glukokortikoid (entspr. 1000 mg Prednisolon),
- c) die Bereitstellung einer Ausrüstung zur kardio-pulmonalen Reanimation.

Xylanaest mit Epinephrin enthält Natrium

Xylanaest mit Epinephrin 0,5 % enthält 0,14 mmol (3,3 mg) Natrium pro Milliliter.

Xylanaest mit Epinephrin 1 % enthält 0,11 mmol (2,5 mg) Natrium pro Milliliter.

Xylanaest mit Epinephrin 2 % enthält 0,07 mmol (1,7 mg) Natrium pro Milliliter.

Der Natriumgehalt ist bei Kindern und bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.

Xylanaest mit Epinephrin enthält Natriummetabisulfit (E 223)

Dies kann in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Xylanaest mit Epinephrin Durchstechflaschen enthalten Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

Der in den Durchstechflaschen enthaltene Konservierungsstoff Methyl-4-hydroxybenzoat kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen sowie in seltenen Fällen einen Bronchospasmus.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Applikation mit anderen *Antiarrhythmika*, mit *Beta-Rezeptorenblockern* und *Kalzium-Antagonisten* kann eine additiv hemmende Wirkung auf die AV-Überleitung, die intraventrikuläre Reizausbreitung und die Kontraktionskraft vorkommen.

Weiters kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Propranolol, Diltiazem und Verapamil durch eine Abnahme der Lidocainhydrochlorid-Clearance zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit mit Kumulationsgefahr kommen.

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Lidocain und Antiarrhythmika Klasse III (z.B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, es ist jedoch Vorsicht geboten (siehe auch 4.4).

Wegen des Risikos schwerer Herzrhythmusstörungen sollte die Verwendung von Epinephrin enthaltenden Injektionslösungen bei Patienten, die unter Vollnarkose mit *Inhalationsanästhetika* stehen, mit Vorsicht erfolgen.

Nicht kardioselektive Betablocker (z.B. Propranolol) erhöhen die blutdrucksteigernde Wirkung von Epinephrin. Dies kann zu schwerem Bluthochdruck und Bradykardie führen.

Auch die gleichzeitige Anwendung von *Oxytocin*-hältigen Arzneimitteln und Epinephrin-hältigen Injektionslösungen kann zu schwerer persistierender Hypertension führen.

Kombinationen verschiedener *Lokalanästhetika* rufen additive Wirkungen am kardiovas-kulären System und am Nervensystem hervor. Lidocain sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder zu Lokalanästhetika des Amidtyps strukturverwandte Medikamente erhalten, z.B. Antiarrhythmika

wie Mexiletin und Tocainid, mit Vorsicht angewandt werden, da die toxischen Wirkungen additiv sind.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe des H₂-Antagonisten **Cimetidin**. Durch eine Abnahme der Leberdurchblutung und Hemmung mikrosomaler Enzyme können bereits nach Interkostalblockade toxische Lidocainplasmaspiegel auftreten.

Trizyklische Antidepressiva und **MAO-Hemmer** können die Wirkung von Epinephrin verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Durch den Zusatz von Epinephrin ist die Wirkdauer von Lidocainhydrochlorid im Verhältnis zur gleichen Menge des Lokalanästhetikums ohne gefäßverengenden Zusatz verlängert.

Die Wirkung **nicht depolarisierender Muskelrelaxantien** wird durch Lidocain verlängert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lidocain und **Secale-Alkaloiden** (wie z. B. Ergotamin) kann ein ausgeprägter Blutdruckabfall auftreten.

Vorsicht ist geboten bei Einsatz von **Sedativa**, die ebenfalls die Funktion des ZNS beeinflussen und die Wirkung von Lokalanästhetika verändern können.

Vorsicht ist geboten bei **Antiepileptika (Phenytoin), Barbituraten und anderen Enzyminduktoren**, die über längere Zeit angewendet wurden, da es zu einer geringeren Wirksamkeit und damit höheren Dosierungserfordernissen von Lidocain kommen kann.

Bei intravenös verabreichtem Phenytoin kann es andererseits jedoch zur kardiodepressiven Wirkungsverstärkung von Lidocain kommen.

Die analgetische Wirkung von Lokalanästhetika kann durch **Opioide und Clonidin** verstärkt werden.

Ethylalkohol, vor allem bei chronischem Abusus, kann zu einer Wirkungsverminderung von Lokalanästhetika führen.

Sulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Von Mischungen mit anderen Arzneimitteln ist daher abzusehen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung von Lidocain mit Epinephrin während der Schwangerschaft soll nur erfolgen, wenn es unbedingt erforderlich ist. Kontraindiziert ist die Epiduralanästhesie mit Lidocain in der Geburtshilfe bei einer drohenden oder bereits bestehenden Blutung.

Kontrollierte Untersuchungen an Schwangeren liegen nicht vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren geben keinen Hinweis auf kongenitale Effekte durch Lidocain.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (s. Abschnitt 5.3).

Lidocain passiert die Plazenta rasch. Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine Dämpfung des ZNS und damit eine Senkung des Apgar-Score bewirken. Lidocain ist deshalb in der Geburtshilfe nicht in Konzentrationen über 1 % anzuwenden. Nach versehentlicher intravasaler Applikation bei der Mutter kann es durch den Epinephrinanteil zu einer Verminderung der Uterusdurchblutung kommen.

Stillzeit

Eine Verwendung von Lidocain während der Stillzeit ist nicht kontraindiziert. Lidocain geht in so geringer Menge in die Muttermilch über, dass bei Verwendung therapeutischer Dosen im Allgemeinen kein Risiko für das Kind resultiert.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach Injektion von Lokalanästhetika kann eine vorübergehende Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, z.B. im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen, auftreten. Bis zum Abklingen der Wirkung sollen keine Fahrzeuge gelenkt und keine Maschinen bedient werden.

4.8. Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Xylanaest mit Epinephrin entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Amid-Typ.

Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 bis 10 µg Lidocain pro ml auftreten können, sind methodisch (auf Grund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und das Herzkreislaufsystem.

Ein Blutdruckabfall kann ein erstes Zeichen für eine relative Überdosierung von Lidocain im Sinne einer kardiotoxischen Wirkung sein.

Eine toxische Wirkung auf das ZNS durch das Lokalanästhetikum kündigt sich oft durch Prodromalsymptome, wie Brechreiz, Erbrechen, Unruhe, Zittern, Angst, Verwirrtheit, Sehstörungen, Schläfrigkeit, Ohrensausen, Sprachstörungen an; Muskelzuckungen können in Krampfanfälle übergehen und weiters zu Koma und zentraler Atemlähmung führen. Bei schweren Formen einer Intoxikation durch Lokalanästhetika können Prodromalzeichen sehr kurz sein bzw. fehlen und der Patient fällt rasch in einen komatösen Zustand.

Durch den Epinephrin-Anteil können Herzklopfen, Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und pektanginöse Beschwerden verursacht werden. Dies gilt insbesondere bei Überdosierung bzw. bei erhöhter Empfindlichkeit des Patienten (z.B. Hyperthyreose).

Bei der Auflistung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$
Sehr selten	$< 1/10\ 000$
nicht bekannt	auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

Sehr selten: Neonatale Methämoglobinämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen (Urtikaria, Larynxödem, Bronchospasmus, im Extremfall anaphylaktischer Schock).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Maligne Hyperthermie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesie, Schwindel, Benommenheit.

Gelegentlich: Anzeichen und Symptome einer ZNS Toxizität (Konvulsionen, Parästhesia circumoralis, Taubheit der Zunge, Hyperacusis, Sehstörungen, Tremor, Tinnitus, Dysarthrie, ZNS-Depression).

Selten: Neuropathie, periphere Nervenverletzung, Arachnoiditis, Cauda equina syndrom.

Augenerkrankungen

Selten: Doppeltsehen.

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen.

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie, Tachykardie.

Selten: Herzstillstand, kardiale Arrhythmien.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, Hypertonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemdepression, Apnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Nausea, Erbrechen.

Bei Lumbalanästhesien können Kopf-, Rückenschmerzen und Dyspnoe auftreten.

Aufgrund des Gehaltes an Sulfid kann es im Einzelfall, insbesondere bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Brechreiz, Durchfall, Dyspnoe, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.

Diese Reaktionen können individuell sehr unterschiedlich verlaufen und auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Die Lidocainhydrochlorid-Intoxikation verläuft in folgenden Phasen:

1. Stimulation

- ZNS: Periorale Missempfindungen, Gefühl der tauben Zunge, Unruhe, Delirium, Krämpfe (tonisch-klonisch).
- Kardiovaskulär: Herzfrequenz erhöht (beschleunigter Herzschlag), Blutdruck erhöht, Rötung der Haut.

2. Depression

- ZNS: Koma, Atemstillstand.

- Kardiovaskulär: Pulse nicht tastbar, Blässe, Hypotonie, Bradykardie, Herzstillstand.

Bei ungewollten intravasalen Injektionen macht sich die toxische Wirkung innerhalb von 1 bis 3 Minuten bemerkbar, während im Falle von Überdosierung die Spitzenplasmakonzentrationen je nach Injektionsstelle erst nach 20 bis 30 Minuten erreicht werden, Zeichen von Toxizität können daher verzögert auftreten.

Patienten mit einer beginnenden Lokalanästhetika-Intoxikation fallen zunächst durch exzitatorische Symptome auf. Sie werden unruhig, klagen über Schwindel, akustische und visuelle Störungen sowie Kribbeln, vor allem im Zungen- und Lippenbereich. Die Sprache ist verwaschen, Schüttelfrost und Muskelzuckungen sind Vorboten eines drohenden generalisierten Krampfanfalles. Subkonvulsive Plasmaspiegel von Lidocain führen oft auch zu Schläfrigkeit und Sedierung der Patienten. Die Krampfanfälle sind zuerst von klonisch tonischer Form. Bei fortschreitender ZNS-Intoxikation kommt es zu einer zunehmenden Funktionsstörung des Hirnstammes mit den Symptomen Atemdepression und Koma bis hin zum Tod.

Ein Blutdruckabfall ist häufig das erste Zeichen eines toxischen Effekts auf das kardiovaskuläre System. Die Hypotension wird hauptsächlich durch eine Hemmung bzw. Blockade der kardialen Reizleitung verursacht.

Behandlung

Treten Anzeichen einer akuten systemischen Toxizität auf, ist die Lokalanästhetikazufuhr sofort zu unterbrechen und die ZNS-Symptome (Krämpfe, ZNS-Depression) müssen umgehend unter geeigneter Unterstützung der Atmung und der Verabreichung von krampflösenden Arzneimitteln behandelt werden. Gegen Krämpfe kann Diazepam verabreicht werden. Noch schneller und intensiver wirkt Thiopental-Natrium. Weiter anhaltende Krämpfe können die Atmung und die Sauerstoffaufnahme des Patienten gefährden. In solchen Fällen muss eine endotracheale Intubation in Betracht gezogen werden.

Tritt ein Kreislaufstillstand auf, hat eine sofortige kardiopulmonale Wiederbelebung zu erfolgen. Optimale Sauerstoffzufuhr, künstliche Beatmung, Unterstützung des Kreislaufs und die Behandlung einer Azidose sind von lebenswichtiger Bedeutung.

Bei Auftreten einer Kreislaufdepression (Hypotonie, Bradykardie) hat eine geeignete Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten, einem Vasopressor und/oder inotropen Substanzen zu erfolgen. Kinder haben Dosen zu erhalten, die ihrem Alter und Gewicht entsprechen.

Im Falle eines Herzstillstands können länger dauernde Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide (Lidocainkombinationen)

ATC-Code: N01BB52

Lidocain ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ. Der Wirkungseintritt - im Allgemeinen innerhalb von 2 (bis 10) Minuten - ist unter anderem abhängig von der Konzentration und Dosis des Lokalanästhetikums sowie von der Anwendungsart und der Beschaffenheit des infiltrierten Gewebes. Die Wirkdauer hängt von der Applikationsstelle, der Dosierung und der Konzentration ab. Zur Wirkungsverlängerung wird ein Vasokonstriktor eingesetzt. Durch die Vasokonstriktion wird Lidocain langsamer in die Blutbahn aufgenommen und steht damit länger und in höherer Konzentration am Wirkort und im Gewebe zur Verfügung: Epinephrin (= Adrenalin) wirkt systemisch auf α - und β -Rezeptoren ($\beta_2 > \beta_1$). Die verzögerte Resorption verringert darüber hinaus auch das Auftreten unerwünschter systemischer Nebenwirkungen von Lidocain.

Wegen der raschen Gewebsdifffusion von Lidocain und dem damit rasch eintretenden anästhetischen Effekt sowie dem neutralen pH-Wert der Lösung ist Xylanaest beim Quaddeln und Infiltrieren schmerzarm.

Die lokalanästhetische Wirkung von Lidocain beruht auf einer Hemmung des Na⁺-Einstromes an den Nervenfasern. Dies führt konzentrationsabhängig zu einer verminderten Erregbarkeit der Nervenfasern, da der zur Ausbildung des Aktionspotentials notwendige, plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität verringert ist. Da Lidocain, um an seinen Wirkort zu gelangen, zunächst in die Zellen eindringen muss, ist die Wirkung vom pK_a-Wert der Substanz und vom pH-Wert des Milieus abhängig, also vom Anteil an ungeladener Base, die besser als die Kationen in die lipophile Nervenmembran permeieren kann. Im entzündeten Gewebe ist die Wirkung aufgrund des dort vorliegenden sauren pH-Werts herabgesetzt.

Neben der Schmerzempfindung wird die Empfindung für Kälte bzw. Wärme, für Berührung und Druck herabgesetzt.

Lidocain wirkt außerdem antiarrhythmisch. Es zeigt zusätzlich eine schwache antihistaminerge und parasympatholytische Wirkung. Im Gegensatz zu den meisten anderen Lokalanästhetika besitzt Lidocain keine gefäßerweiternde Wirkung.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Absorptionsrate ist abhängig von der Dosis, vom Verabreichungsweg und von der Vaskularität des Injektionsortes.

Bei adrenalinhaltigen Injektionslösungen ist die Absorption beträchtlich verlangsamt, obwohl wiederum eine Abhängigkeit vom Injektionsort besteht.

Durch die Zugabe von 5 µg/ml Adrenalin ist die Plasmakonzentration bei subkutaner Injektion um 50 % reduziert, um 30 % bei der Epiduralinjektion und um 20 % bei der Interkostal-Blockade.

Verteilung

Lidocain hat einen pK_a-Wert von 7,9 und einen Öl/Wasser-Verteilungskoeffizienten von 2,9. Die Plasmaproteinbindung beträgt 65 %. Lidocain wird hauptsächlich an alpha-1-saures-Glycoprotein gebunden.

Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 91 l.

Biotransformation

Die Hauptmetaboliten von Lidocain sind Monoethylglycinoxylid (MEGX), Glycinoxylid (GX), 2,6-Xylidin und 4-Hydroxy-2,6-Xylidin. Die Metabolisierung von MEGX erfolgt über N-Dealkylierung mittels CYP1A2 und CYP3A4. 2,6-Xylidin wird über CYP2A6 zu 4-Hydroxy-2,6 Xylidin metabolisiert, welches der Hauptmetabolit im Urin ist.

MEGX hat ähnlich wie Lidocain eine konvulsive Aktivität und eine etwas längere Halbwertszeit. GX hat keine konvulsive Aktivität und hat eine Halbwertszeit von ca. 10 Stunden.

Elimination

Lidocain zeigt eine vollständige und biphasische Resorption vom Epiduralraum mit einer Halbwertszeit von 9,3 Minuten, bzw. 82 Minuten. Die langsame Resorption limitiert die Eliminationsrate von Lidocain. Dies erklärt die langsamere Elimination nach einer epiduralen Injektion im Vergleich mit einer intravenösen Injektion. Die Resorption von Lidocain aus dem subarachnoidalen Zwischenraum ist monophasisch mit einer Halbwertszeit von 71 Minuten.

Lidocain verfügt über eine totale Plasmaclearance von 0,95 l/min und eine Halbwertszeit von 1,6 Stunden. Die Clearance wird praktisch vollständig durch den Metabolismus in der Leber bestimmt und ist somit abhängig von der Leberdurchblutung und der Aktivität der Leberenzyme.

Nur gerade 2 % von Lidocain wird unverändert ausgeschieden. Bis zu 70 % erscheint im Urin als 4-Hydroxy-2,6-Xylidin.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Schwangerschaft und Stillzeit:

Lidocain passiert leicht die Plazentaschranke und das Gleichgewicht in Bezug auf die ungebundene Konzentration stellt sich schnell ein. Die Bindung an Plasmaproteine ist beim Fetus geringer als bei der Mutter, was zu einer geringeren totalen Plasmakonzentration im Fetus führt. Lidocain wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch in so geringen Dosen, dass bei Anwendung von therapeutischen Dosen kein Risiko für das gestillte Kind besteht.

Neugeborene:

Die Halbwertszeit bei Neugeborenen beträgt annähernd das Doppelte (3,2 Stunden) im Vergleich mit Erwachsenen, hingegen ist die Clearance ähnlich (10,2 ml/min kg).

Leber- und Niereninsuffizienz:

Bei Niereninsuffizienz beträgt die Halbwertszeit 2-3 Stunden, es kann zur Kumulation aktiver Metaboliten kommen. Bei Leberinsuffizienz kann die Metabolisierungsrate auf die Hälfte bis zu 1/10 der normalen Werte abfallen.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenitätsuntersuchungen mit Lidocain verliefen negativ.

Ein bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen auftretender Metabolit (2,6-Xylidin) zeigt in-vitro mutagene Wirkungen (in hohen, fast toxischen Dosen) bzw. kanzerogene Wirkungen (nach transplazentarer Exposition und 2-jähriger Behandlung in sehr hohen Dosen). Die Relevanz für den Menschen ist nicht klar. Vorsichtshalber sollte daher Lidocain nicht über längere Zeit und in hohen Dosierungen verabreicht werden.

Studien zur Reproduktionstoxizität von Lidocain ergaben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Allein eine Reduzierung des Fetalgewichtes wurde beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die während der Trächtigkeit eine Dosis Lidocain erhielten, die fast der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht, wurde von Verhaltensänderungen berichtet.

Epinephrin zeigte in tierexperimentellen Studien (Maus, Ratte, Kaninchen) embryotoxische und teratogene Wirkungen. Im Tierversuch wurde nach Epinephringabe die Implantation gehemmt. Mutagene Wirkungen von Epinephrin sind unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen hinreichend sicher auszuschließen. Kanzerogenitätsstudien mit Epinephrin an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) - Konservierungsmittel: **nur in Durchstechflaschen**

Natriummetabisulfit (E 223)

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2. Inkompatibilitäten

Das Zufügen von alkalischen Lösungen, z.B. von Carbonaten, kann zu einem Niederschlag führen.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Ampullen: 2 Jahre

Durchstechflaschen: 18 Monate

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Durchstechflaschen: Nach der ersten Entnahme im Kühlschrank (2 – 8 °C) aufbewahren. Der Inhalt darf nur drei Tage nach der ersten Entnahme verwendet werden.

Mehr als 10 Entnahmen sind nicht zulässig.

Ampullen: Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung des Behältnisses erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Weißglas mit Gummistopfen aus Brombutylkautschuk

Packungsgrößen: 5 Durchstechflaschen zu 50 ml

1 Durchstechflasche zu 50 ml (nur bei Xylanaest 1 % mit Epinephrin 1:200.000 Durchstechflaschen)

OPC-Ampullen aus Weißglas

Packungsgrößen: 5 Ampullen zu 5 ml

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gebro Pharma GmbH
6391 Fieberbrunn
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Xylanaest 0,5 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen:	17.909
Xylanaest 1 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen:	17.908
Xylanaest 2 % mit Epinephrin 1:200.000 - Durchstechflaschen:	17.975
Xylanaest 1 % mit Epinephrin 1:200.000 - Ampullen:	1-19137
Xylanaest 2 % mit Epinephrin 1:200.000 - Ampullen:	1-19138

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Durchstechflaschen:

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.3.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.09.2006

Ampullen:

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.11.1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

07/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig