

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Xylonest® 0,5 % mit Adrenalin 1:250 000
Injektionslösung
Xylonest® 1 % mit Adrenalin 1:200 000
Injektionslösung
Xylonest® 2 % mit Adrenalin 1:200 000
Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Xylonest 0,5 % mit Adrenalin 1:250 000
1 ml Injektionslösung enthält:
5 mg Prilocainhydrochlorid
0,007 mg Epinephrinhydrogentartrat
(Ph.Eur.) (entspr. 0,004 mg Epinephrin)
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
0,5 mg Natriummetabisulfit (Ph.Eur.),
1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.).

Xylonest 1 % mit Adrenalin 1:200 000
1 ml Injektionslösung enthält:
10 mg Prilocainhydrochlorid
0,009 mg Epinephrinhydrogentartrat
(Ph.Eur.) (entspr. 0,005 mg Epinephrin)
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
0,5 mg Natriummetabisulfit (Ph.Eur.),
1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.).

Xylonest 2 % mit Adrenalin 1:200 000
1 ml Injektionslösung enthält:
20 mg Prilocainhydrochlorid
0,009 mg Epinephrinhydrogentartrat
(Ph.Eur.) (entspr. 0,005 mg Epinephrin)
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
0,5 mg Natriummetabisulfit (Ph.Eur.),
1 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Infiltrationsanästhesie
- Lokale Schmerzausschaltung (Infiltrations- und Leitungsanästhesie) bei Routineeingriffen in der Zahnheilkunde

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lokalanästhetika müssen für jeden Patienten individuell dosiert werden. Es sollte immer nur die kleinste Dosis gegeben werden, mit der eine ausreichende Anästhesie erreicht wird. Die empfohlenen Dosen gelten für Erwachsene mit normalem Körpergewicht (70 kg).

Der die Anästhesie durchführende Arzt oder Zahnarzt legt die Dosierung entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles fest. Ältere Patienten und Patienten in reduziertem Allgemeinzustand erhalten geringere Dosen.

Im Allgemeinen sind für die Blockade großer Nerven höhere Konzentrationen von Prilocainhydrochlorid notwendig. Das injizierte Volumen ist für die Größe des anästhesierten Areals ausschlaggebend.

Der Adrenalinzusatz führt zu einer länger andauernden Anästhesie. Wird eine zusätzliche Verlängerung gewünscht, kann ein Verweilkatheter gelegt werden.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene

Xylonest 0,5 % mit Adrenalin 1:250 000

Indikationen	Dosierung
Infiltrationsanästhesie	bis zu 60 ml
Lokale Schmerzausschaltung in der Zahnheilkunde	1 – 40 ml

Im Rahmen der Lokalanästhesie sollen bei einmaliger Applikation nicht mehr als 0,25 mg Adrenalin verabreicht werden. Diese Adrenalinosis wird mit 60 ml Xylonest 0,5 % mit Adrenalin erreicht. Sollen mehr als 60 ml Xylonest 0,5 % mit Adrenalin injiziert werden, empfiehlt sich das Mischen mit der adrenalinfreien Lösung.

Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Maximaldosis 600 mg Prilocainhydrochlorid (= 120 ml Xylonest 0,5 % mit Adrenalin) bzw. 8,5 mg/kg Körpergewicht.

Xylonest 1 % mit Adrenalin 1:200 000

Indikationen	Dosierung
Infiltrationsanästhesie	bis zu 50 ml
Lokale Schmerzausschaltung in der Zahnheilkunde	1 – 20 ml

Im Rahmen der Lokalanästhesie sollen bei einmaliger Applikation nicht mehr als 0,25 mg Adrenalin verabreicht werden. Diese Adrenalinosis wird mit 50 ml Xylonest 1 % mit Adrenalin erreicht. Sollen mehr als 50 ml Xylonest 1 % mit Adrenalin injiziert werden, empfiehlt sich das Mischen mit der adrenalinfreien Lösung.

Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Maximaldosis 600 mg Prilocainhydrochlorid (= 60 ml Xylonest 1 % mit Adrenalin) bzw. 8,5 mg/kg Körpergewicht.

Xylonest 2 % mit Adrenalin 1:200 000

Indikationen	Dosierung
Infiltrationsanästhesie	bis zu 30 ml
Lokale Schmerzausschaltung in der Zahnheilkunde	1 – 10 ml

Im Rahmen der Lokalanästhesie sollen bei einmaliger Applikation nicht mehr als 0,25 mg Adrenalin verabreicht werden. Diese Adrenalinosis wird mit 50 ml Xylonest 2 % mit Adrenalin erreicht.

Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Maximaldosis 600 mg Prilocainhydrochlorid (= 30 ml Xylonest 2 % mit Adrenalin) bzw. 8,5 mg/kg Körpergewicht.

Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren können aufgrund unzureichender Datenlage keine allgemeinen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Bei Kindern unter 6 Monaten darf Xylonest mit Adrenalin nicht angewendet werden.

Die Anwendung von Xylonest mit Adrenalin zur Parazervikalblockade und zur Pudendus-anästhesie in der Geburtshilfe wird nicht empfohlen. Es besteht ein erhöhtes Risiko

für die Entwicklung einer Methämoglobinämie bei Kindern und Neugeborenen.

Anwendungshinweise

Soweit die anzuwendende Menge von Xylonest mit Adrenalin das Volumen von 15 ml voraussichtlich überschreitet, ist eine konservierungsmittelfreie Lösung vorzuziehen, um die Applikation großer Mengen des Konservierungsmittels zu vermeiden. Da Xylonest mit Adrenalin ein Konservierungsmittel (Methyl-4-hydroxybenzoat) enthält, darf es bei einer intrathekalen, epiduralen, intracisternalen oder einer intra- oder retrobulbären Injektion nicht angewendet werden.

Vor der Applikation eines Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z. B. zum Freihalten der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Die Gesamtdosis sollte langsam oder fraktioniert in steigender Dosierung injiziert werden, wobei die vitalen Funktionen des Patienten unter dauerndem verbalen Kontakt streng zu überwachen sind. Eine versehentliche intravaskuläre Injektion lässt sich durch die spezifische Toxizitätssymptomatik erkennen. Beim Auftreten toxischer Symptome muss die Injektion sofort gestoppt werden.

Grundsätzlich ist zu beachten:

- Dosierung so niedrig wie möglich wählen,
- Injektion langsam unter mehrmaliger Aspiration in zwei Ebenen (Drehung der Kanüle um 180°) vornehmen,
- nicht in infizierte Bezirke injizieren,
- gegebenenfalls Antikoagulationstherapie zeitig genug absetzen,
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen für die verschiedenen Lokal- und Regionalanästhesieverfahren beachten,
- niemals Kanüle in angebrochenen Lösungen belassen.

Gelöste Metallionen, vor allem Kupferionen, können schwere lokale Reizungen (Schwellung, Ödeme) an der Injektionsstelle hervorrufen und den Abbau von Epinephrin beschleunigen. Daher sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, um einen längeren Kontakt von adrenalinhaltigen Lokalanästhetika (niedriger pH-Wert) und metallischen Oberflächen (z. B. Nadeln oder Metallteile von Spritzen) zu vermeiden.

Bei Mehrfachentnahmeflaschen besteht ein höheres Risiko einer mikrobiologischen Kontamination als bei Behältnissen zur Einmalentnahme.

Um eine Kontamination zu verhindern, sollten folgende Hinweise eingehalten werden:

- Gebrauch einer sterilen Entnahmekanüle,
- Benutzen einer sterilen Nadel und Spritze für jede neue Entnahme aus der Flasche,
- das Eintreten von verunreinigtem Material oder Flüssigkeiten in eine Mehrfachentnahmeflasche verhindern,

Aufgrund der Instabilität von Epinephrin dürfen epinephrinhaltige Präparate nicht sterilisiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Xylonest mit Adrenalin darf nicht angewendet bei bekannter Überempfindlichkeit gegen:

- Lokalanästhetika vom Amidtyp (z. B. Prilocainhydrochlorid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Xylonest mit Adrenalin
- Natriummetabisulfit,
- Methyl-4- und/oder Propyl-4-hydroxybenzoat (Methyl/Propylparaben) oder gegenüber deren Metabolit Para-Aminobenzoessäure (PAB). Prilocainhaltige Präparate, die Parabene enthalten, sollten bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Estertyp oder deren Metabolit PAB vermieden werden.

Außerdem darf Xylonest mit Adrenalin nicht angewendet werden bei:

- schweren Überleitungsstörungen am Herzen,
- schwerer Anämie,
- schwerer Hypotonie,
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- kardiogenem und hypovolämischem Schock,
- angeborener oder erworbener Methämoglobinämie
- Bronchialasthmatikern mit Sulfidüberempfindlichkeit.

Xylonest mit Adrenalin enthält ein Konservierungsmittel (Methyl-4-hydroxybenzoat). Es darf daher nicht angewendet werden bei einer intrathekalen, epiduralen, intracisternalen oder einer intra- oder retrobulbären Injektion.

Xylonest mit Adrenalin darf bei Kindern, die jünger als 6 Monate sind, nicht angewendet werden, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Methämoglobinämie besteht.

Zusätzlich sind die allgemeinen und speziellen Gegenanzeigen für die verschiedenen Lokal- und Regionalanästhesieverfahren zu berücksichtigen.

Ein Adrenalinzusatz ist allgemein kontraindiziert bei:

- Anästhesien in Endstromgebieten, insbesondere bei Eingriffen an Fingern, Zehen, Penis, Ohrmuschel und Nasenspitze.
- Glaukom (mit geschlossenem Kammerwinkel).
- Bestimmten Formen veränderter Herzrhythmus (paroxysmaler Tachykardie, hochfrequenter absoluter Arrhythmie).

Bei folgenden Patienten sollte auf die Anwendung von adrenalinhaltigen Lösungen verzichtet werden:

- Patienten in hohem Alter,
- Patienten mit Arteriosklerose,
- Patienten mit Hypertonie,
- Patienten mit einem Phäochromozytom,
- Patienten mit Diabetes mellitus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mit Ausnahme von sehr einfachen Verfahren sollte eine Lokal- oder Regionalanästhesie grundsätzlich nur durch einen erfahrenen Arzt oder Zahnarzt und in geeigneten Operationsräumen mit notfallmedizinischer Ausrüstung durchgeführt werden.

Manche Patienten benötigen besondere Aufmerksamkeit, um das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen zu reduzieren, auch wenn eine Regionalanästhesie bei chirurgischen Eingriffen für sie die optimale Wahl ist:

- Patienten mit partiellem oder vollständigem Herzblock, weil Lokalanästhetika die Reizweiterleitung im Myokard unterdrücken können.
- Patienten mit hochgradiger Herzdekompensation. Das Risiko einer Methämoglobinämie muss beachtet werden (siehe auch 4.8).
- Patienten mit fortgeschrittenem Leber- oder Nierenschaden.
- Ältere Patienten und solche in schlechtem Allgemeinzustand.
- Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III behandelt werden (z. B. Amiodaron). Diese Patienten sollten unter sorgfältiger Beobachtung und EKG-Überwachung stehen, weil sich die kardialen Effekte addieren können (siehe auch 4.5).

Xylonest mit Adrenalin sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da Xylonest mit Adrenalin möglicherweise eine Porphyrie auslösen kann. Bei allen Patienten mit Porphyrie sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Eine Parazervikalblockade kann manchmal eine fetale Bradykardie/Tachykardie verursachen. Daher ist eine sorgfältige Überwachung der fetalen Herzfrequenz notwendig.

In der Geburtshilfe kann eine Parazervikalblockade oder Pudendusnästhesie zu einer Methämoglobinämie beim Neugeborenen führen.

Es wird empfohlen, einen zuverlässigen venösen Zugang sicherzustellen.

Wie bei allen Lokalanästhetika können ein Blutdruckabfall und eine Verlangsamung der Herzschlagfolge auftreten.

Bei Hoch-Risiko-Patienten sollte vor dem Eingriff der Allgemeinzustand verbessert werden.

Adrenalinhaltige Lösungen sollten immer dann mit besonderer Vorsicht angewendet werden, wenn sich durch Sympathomimetika eine Verschlechterung der Kreislagsituation ergeben kann. Dies ist z. B. der Fall bei:

- schlecht kontrollierbarer Thyreotoxikose (schwerste Überfunktion der Schilddrüse),
- ischämischen Herzerkrankungen,
- Herzblock,
- zerebrovaskulärer Insuffizienz,
- Patienten mit anderen Erkrankungen, die durch die Wirkung des Epinephrins verstärkt werden können.

Bei Kindern, älteren Patienten und Patienten in reduziertem Allgemeinzustand wird die Dosis dem Körpergewicht und dem Körperzustand angepasst (siehe auch 4.2).

Bestimmte Methoden in der Lokalanästhesie können, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit einem vermehrten Auftreten von schweren unerwünschten Wirkungen verbunden sein:

- Zentrale Nervenblockaden können eine kardiovaskuläre Depression verursachen, besonders im Falle einer Hypovol-

ämie. Eine Epiduralanästhesie sollte daher bei Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

- Retrobulbäre Injektionen können in sehr seltenen Fällen in den Subarachnoidalraum gelangen und eine vorübergehende Blindheit, einen kardiovaskulären Kollaps, Atemstillstand, Krämpfe etc. verursachen. Dies muss sofort diagnostiziert und behandelt werden.

- Bei retro- und peribulbären Injektionen von Lokalanästhetika besteht ein geringes Risiko einer andauernden Augmuskelfehlfunktion. Zu den Hauptursachen gehören Verletzungen und/oder lokale toxische Effekte an Muskeln und/oder Nerven.

Der Schweregrad solcher Gewebereaktionen ist abhängig vom Ausmaß der Verletzung, von der Konzentration des Lokalanästhetikums und von der Einwirkzeit des Lokalanästhetikums auf das Gewebe. Aus diesem Grund sollte, wie bei allen Lokalanästhetika, die niedrigste erforderliche Konzentration und Dosis genommen werden. Vasokonstriktoren und andere Zusätze können Gewebereaktionen verstärken und sollten deshalb nur bei einer entsprechenden Indikation verwendet werden.

- Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die post-operativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bei der Mehrheit der berichteten Fälle war das Schultergelenk betroffen. Xylonest mit Adrenalin ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Bei Anwendung im Hals-Kopf-Bereich besteht ein höherer Gefährdungsgrad, weil das Risiko für zentralnervöse Intoxikationssymptome erhöht ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminoxidasehemmern kann die sympathomimetische Wirkung von Xylonest mit Adrenalin verstärkt werden. Dies kann möglicherweise zu schwerem, andauerndem Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen führen.

Adrenalin kann die Insulinfreisetzung im Pankreas hemmen und somit die Wirkung oraler Antidiabetika vermindern.

Es ist zu beachten, dass unter der Behandlung mit Hemmstoffen der Blutgerinnung (wie z. B. Heparin oder Acetylsalicylsäure) eine versehentliche Gefäßpunktion im Rahmen der Lokalanästhesie zu ernsthaften Blutungen führen kann und auch die Blutungsneigung allgemein erhöht ist.

Prilocain kann die methämoglobinbildende Wirkung von Arzneimitteln, die als Methämoglobinbildner bekannt sind (z. B. Sulfonamide, Antimalariamittel und bestimmte Nitrate), verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Prilocain mit anderen Lokalanästhetika oder Arzneimitteln, die eine chemische Strukturähnlichkeit mit Prilocain aufweisen, z. B. bestimmte

Antiarrhythmika wie Lidocain, Mexiletin und Tocainid, ist eine Addition der Nebenwirkungen möglich. Es wurden keine Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Prilocain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) durchgeführt, jedoch ist auch hier Vorsicht geboten (siehe auch 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von adrenalinhaltigen Lösungen und Mutterkornalkaloiden kann zu schwerem, lang andauerndem Bluthochdruck und möglicherweise zu zerebrovaskulären und kardialen Ereignissen führen.

Die vasokonstriktorisches Wirkung von Adrenalin kann durch bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Gemütskrankungen (Phenothiazine und Butyrophenone) vermindert werden und Hypotension und Tachykardien verursachen.

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

Die Kombination von Adrenalin und Inhalationsnarkotika (z. B. Halothan und Enfluran) kann zu schweren kardialen Arrhythmien führen.

Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Natriummetabisulfit zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B₁) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Prilocain bei Schwangeren vor. Prilocain und Epinephrin sind plazentagängig. Nach einer Parazervikalblockade oder einer Pudendusnästhesie mit Prilocain zur Geburtshilfe ist von behandlungsbedürftigen Methämoglobinämien des Neugeborenen berichtet worden. Bei anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp traten Fälle von fetalen Bradykardien mit Todesfällen nach Parazervikalblockade auf. Tierversuche haben eine Reproduktionstoxizität von Prilocain und von Epinephrin gezeigt (siehe auch 5.3). Vor allem nach einer versehentlichen intravasalen Applikation bei der Mutter kann es durch den Epinephrinanteil zu einer Verminderung der Uterusdurchblutung und der Kontraktilität kommen.

Xylonest mit Adrenalin darf daher in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden. Die Verwendung von Prilocain zur Parazervikalblockade oder Pudendusnästhesie ist zu vermeiden.

Es ist nicht bekannt, ob Prilocain in die Muttermilch übertritt. Epinephrin geht in die Muttermilch über, besitzt jedoch eine kurze Halbwertszeit. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich sein, kann das Stillen ca. 24 Stunden nach der Behandlung wieder aufgenommen werden.

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

Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung dieses Arzneimittels

muss vom Arzt oder Zahnarzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Xylonest mit Adrenalin entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Amidtyp. Nebenwirkungen, die vom Arzneimittel an sich verursacht werden, sind schwer von den physiologischen Effekten der Nervenblockade zu unterscheiden (z. B. Blutdrucksenkung, Bradykardie) sowie von den Folgen, die direkt (z. B. Nervenverletzung) oder indirekt (z. B. Abszess an der Injektionsstelle) durch die Punktion verursacht werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Methämoglobinämie, Zyano-
se

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesien, Schwindel
Gelegentlich: Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krämpfe, zirkumorale Parästhesien, Taubheitsgefühl auf der Zunge, abnormale Hörschärfe, visuelle Störungen, Tremor, Ohrensausen, Sprachstörungen, Bewusstseinsverlust)
Selten: Neuropathie, Schäden an peripheren Nerven, Arachnoiditis

Augenerkrankungen

Selten: Doppeltsehen

Herzkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie
Selten: Herzstillstand, Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypotonie*
Gelegentlich: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Selten: Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit*
Häufig: Erbrechen*

* Diese Nebenwirkungen treten häufiger nach einer Epiduralanästhesie auf.

Intoxikationserscheinungen von Lokalanästhetika sind sowohl in ihrem Erscheinungsbild als auch in ihrer Behandlung unabhängig vom injizierten Präparat.

Trotz der erwiesenen hohen klinischen Toleranz von Xylonest mit Adrenalin sind nach Überschreiten eines kritischen Blutspiegels

toxische Nebenwirkungen nicht auszuschließen. Diese Nebenwirkungen führen hauptsächlich zu zentralnervösen und kardiovaskulären Symptomen.

Leichte Nebenwirkungen (Schwindelgefühl, Benommenheit) beruhen auf mäßiger Überdosierung. Sie klingen in der Regel schnell ab bei Reduzierung der Dosis oder Abbruch der Zufuhr von Xylonest mit Adrenalin.

Schwere Nebenwirkungen sind auf starke Überdosierung und/oder versehentliche Injektion des Lokalanästhetikums in ein Gefäß zurückzuführen. Sie zeigen sich in zentralnervösen Symptomen und in kardiovaskulären Symptomen infolge Reizung und/oder Depression der Hirnrinde und Medulla (siehe auch 4.9).

Außerdem können durch Hemmung bzw. Blockade des kardialen Reizleitungssystems eine Verlangsamung der Herzschlagfolge und Myokarddepression auftreten.

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle Störungen im Abbau (Leber) oder in der Ausscheidung (Niere) von Xylonest mit Adrenalin in Betracht gezogen werden.

Die technikabhängigen Nebenwirkungen der verschiedenen Lokal- und Regionalanästhesieverfahren sollten den entsprechenden Standardwerken entnommen werden. Beispiele dafür sind: kardiovaskuläre Depression nach zentralen Nervenblockaden, reversible Erblindung und kardiovaskulärer Kollaps nach Injektion hinter den Augapfel, irreversible Augenmuskelschädigung nach Injektion hinter und um den Augapfel u. a.

Bei Anwendung von Xylonest mit Adrenalin kann es zu einem Anstieg des Methämoglobinwertes kommen (siehe auch 4.9).

Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit kann es, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, sehr selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern.

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen und selten Bronchospasmen (Bronchialkrampf) hervorrufen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute systemische Toxizität

Bei einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation wird die toxische Wirkung in der Regel innerhalb von 1–3 Minuten eintreten. Bei einer Überdosierung hingegen werden

je nach Injektionsstelle erst nach 20–30 Minuten die höchsten Plasmakonzentrationen erreicht. Die Anzeichen von Toxizität treten dann verspätet auf.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensitätsstärke gliedern:

a) Zentralnervöse Symptome

Erste Symptome sind in der Regel Parästhesien im Mundbereich, Taubheitsgefühl in der Zunge, Benommenheit, abnormale Hörschärfe und Ohrensausen (Tinnitus). Visuelle Störungen und Muskelzuckungen sind gravierender und gehen in der Regel einem Anfall von generalisierten Krämpfen voraus. Solche Anzeichen dürfen nicht als ein neurotisches Verhalten missverstanden werden. Anschließend können Bewusstlosigkeit und Grand-mal-Krämpfe auftreten, die in der Regel einige Sekunden bis wenige Minuten andauern. Hypoxie und ein übermäßig hoher Kohlensäuregehalt des Blutes (Hyperkapnie) folgen unmittelbar auf die Krämpfe; sie sind auf die gesteigerte Muskelaktivität in Verbindung mit Respirationsstörungen zurückzuführen. In schweren Fällen kann ein Atemstillstand auftreten. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

Das Abklingen bzw. die Besserung der zentralnervösen Symptome ist auf die Umverteilung des Lokalanästhetikums aus dem ZNS und die nachfolgende Metabolisierung und Ausscheidung zurückzuführen. Die Rückbildung kann schnell erfolgen, es sei denn, es wurden große Mengen appliziert.

b) Kardiovaskuläre Symptome

In schweren Fällen kann eine kardiovaskuläre Toxizität auftreten. Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmien und sogar Herzstillstand können auf Grund der hohen systemischen Konzentration von Lokalanästhetika auftreten.

Die Anzeichen toxischer Symptome im Zentralnervensystem gehen im Allgemeinen den toxischen kardiovaskulären Wirkungen voraus. Dies trifft jedoch nicht zu, wenn sich der Patient in Vollnarkose befindet oder mit Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder Barbituraten tief sediert ist.

Behandlung einer akuten systemischen Toxizität

Es sind sofort folgende Gegenmaßnahmen zu ergreifen:

- Sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Xylonest mit Adrenalin.
- Sicherstellung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung:
 Freihaltung der Atemwege, O₂-Zufuhr, evtl. künstliche Beatmung (Intubation).

Bei kardiovaskulärer Depression (Hypotonie, Bradykardie) soll ein Vasokonstriktor intravenös verabreicht werden; diese Behandlung ist, wenn notwendig, nach 2–3 Minuten zu wiederholen.

Kindern sollten Dosen entsprechend ihrem Alter und Gewicht verabreicht werden.

Bei Herzstillstand sind die bekannten Notfallmedizinischen Maßnahmen durchzuführen. Eine konstante optimale Sauerstoffversorgung, Beatmung und Kreislaufunterstüt-

zung sowie die Behandlung der Azidose sind lebenswichtig.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika! Bei schweren Zwischenfällen ist es ratsam, zur Behandlung des Patienten einen in Notfallbehandlung und Wiederbelebung versierten Arzt (z. B. einen Anästhesisten) hinzuzuziehen.

Methämoglobinämie

Methämoglobinämie kann nach Verabreichung von Prilocain auftreten. Die wiederholte Gabe von Prilocain kann auch in relativ geringen Dosen zu einer offensichtlichen klinischen Methämoglobinämie (Zyanose) führen. Prilocain wird daher nicht für kontinuierliche Techniken in der Regionalanästhesie empfohlen.

Ein Abbauprodukt des Prilocains, o-Toluidin, ist ein Methämoglobinbildner. Nach Anwendung von Xylonest mit Adrenalin kann daher der physiologische Methämoglobinwert vorübergehend geringfügig ansteigen, wenn die applizierte Menge von Prilocainhydrochlorid 600 mg oder mehr beträgt. Dies kann in vereinzelten Fällen zu einer Zyanose (Blaufärbung der Haut) führen. Im Allgemeinen ist die Methämoglobinbildung klinisch ohne Bedeutung und nur bei schwerster Anämie und hochgradiger Herzdekompensation zu beachten.

Bei Patienten mit schwerer Anämie kann sich eine Hypoxie entwickeln. Es ist wichtig andere schwere Fälle von Zyanose, wie z. B. akute Hypoxie und/oder Herzversagen, auszuschließen.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern besteht ein höheres Risiko für das Auftreten einer Methämoglobinämie (siehe auch 4.3 und 4.4).

Hinweise

Selbst geringe Konzentrationen von Methämoglobin können die Ergebnisse einer Pulsometrie beeinflussen und eine falsche, zu niedrige Sauerstoffsättigung anzeigen.

Bei hypoxischen Patienten können fälschlicherweise zu hohe Sättigungswerte angezeigt werden.

Behandlung einer Methämoglobinämie

Eine bereits manifestierte Methämoglobinbildung verschwindet 15 Minuten nach i. v.-Injektion von 2–4 mg/kg Körpergewicht Toluidinblau.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Amidtyp

ATC-Code: N01B B54

Prilocain ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamidtyp. Prilocain hemmt die Funktion erregbarer Strukturen (z. B. alle Typen von Nervenfasern [sensorische, motorische, autonome Nervenfasern]). Es hebt, reversibel und örtlich begrenzt, die Erregbarkeit der schmerzvermittelnden sensiblen Endorgane und das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern auf, das Schmerzempfinden ist herabgesetzt, in weiterer Reihenfolge auch Kälte- bzw. Wärme-, Berührungs- und Druckempfinden.

Prilocain setzt die Membranpermeabilität für Natrium herab. Dies führt konzentrationsabhängig zu einer verminderten Erregbarkeit der Nervenfasern, da der zur Ausbildung des Aktionspotenzials notwendige plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität vermindert ist. Die Wirkung ist vom pH-Wert der Substanz und dem pH-Wert des Milieus abhängig. Die lokalanästhetische Wirkung beruht auf der protonierten Form. Im entzündeten Gewebe ist die Wirkung der Lokalanästhetika wegen des dort niedrigeren pH-Werts herabgesetzt.

Zur Wirkungsverlängerung wird ein Vasokonstriktor zugesetzt. Durch eine Vasokonstriktion wird Prilocain langsamer in den Intravasalraum aufgenommen und steht damit länger und in höherer Konzentration am Wirkort und im Gewebe zur Verfügung. Gleichzeitig wird dadurch die systemische Verfügbarkeit und damit die Toxizität von Prilocain deutlich herabgesetzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmakonzentration ist abhängig von der angewandten Technik der Regionalanästhesie. Die Plasmahalbwertszeit nach der Resorption einer epiduralen Gabe von 600 mg Prilocain beträgt 1,5 Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 55 %.

Die biologische Verfügbarkeit von Prilocain am Applikationsort beträgt 100 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die für den Menschen therapeutisch lokal eingesetzte Dosis ist nahe der Dosis, die am Tier bei intravenöser Gabe toxisch ist. Zeichen der akuten Toxizität beim Tier sind Aktivitätsabnahme, Krämpfe, Atemnot, Zyanose und Tod durch Herzversagen.

Die subkutane Injektion von 3 ml/kg Körpergewicht Prilocainhydrochlorid führte bei Ratten zu reversiblen lokalen Nekrosen. In gleicher Dosierung wurden bei Affen keine Schädigungen beobachtet.

Die Gabe von 60 mg/kg Körpergewicht Prilocain an 5 Tagen pro Woche über 7 Wochen führte bei Ratten zu leichter Gewichtsabnahme.

Prilocain hatte keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten. Die postnatale Überlebensrate der Nachkommen behandelter Muttertiere war jedoch erniedrigt. In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte kam es zu fetolethalen Effekten. Bei hohen Dosen nach intramuskulärer Gabe wurden Hydronephrosen beobachtet.

Prilocain hat weder in In-vitro- noch in In-vivo-Mutagenitätstests mutagene Wirkungen gezeigt. Kanzerogenitätsstudien wurden aufgrund der Indikation und der therapeutischen Anwendungsdauer dieses Arzneimittels nicht durchgeführt.

Hinweise auf ein mutagenes Potenzial zeigte ein Metabolit von Prilocain, das o-Toluidin. Dieser bewirkte in verschiedenen Testsystemen In-vitro Veränderungen des Erbmateri- als und des Zellwachstums (Chromosomenmutationen, Aneuploidien, DNA-Reparatur, Zelltransformation).

In präklinischen toxikologischen Studien zur Bewertung der chronischen Exposition hat der Metabolit o-Toluidin kanzerogenes Potenzial gezeigt. Die Kanzerogenitätsstudien wurden an Ratten und Mäusen mit hohen Dosen des Metaboliten o-Toluidin durchgeführt und zeigten erhöhte Tumorfrequenzen in Milz und Harnblase.

Eine Bedeutung dieser Befunde scheint für die Menschen unter kurz dauernder therapeutischer Anwendung von Prilocain nicht gegeben zu sein. Risikoeinschätzungen, die die berechnete maximale Exposition beim Menschen nach intermittierender Gabe von Prilocain mit der Exposition in präklinischen Studien vergleichen, weisen für die klinische Anwendung auf einen großen Sicherheits-spielraum hin.

Aus Sicherheitsgründen sollten jedoch hoch dosierte Gaben über längere Zeiträume unterbleiben.

Für Epinephrin gibt es aus Tierversuchen Hinweise auf Hemmung der Implantation, auf Beeinträchtigung der utero-plazentaren Durchblutung und auf congenitale Missbildungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

0,5 mg/ml Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (entspr. 0,34 mg SO₂), 1 mg/ml Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) als Konservierungsmittel, Natriumchlorid, Natriumhydroxid/Salzsäure 7 % zur pH-Wert-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bei Verdünnung mit alkalischen Lösungen kann Prilocainhydrochlorid ausfallen und Adrenalin inaktiviert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Xylonest mit Adrenalin beträgt 2 ½ Jahre.

Der Inhalt der Mehrfachentnahmeflaschen zu 50 ml darf nur innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Entnahme verwendet werden.

Darf nicht re-sterilisiert werden (siehe auch 4.2).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 20 °C lagern und nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Glas mit Gummistopfen

Packungsgrößen:

Xylonest 0,5 % mit Adrenalin 1:250 000
Packung mit 1 Flasche zu 50 ml Injektionslösung **[N 1]** Xylonest 1 % mit Adrenalin 1:200 000

Packung mit 1 Flasche zu 50 ml Injektionslösung **[N 1]**

Klinikpackung mit 50 (50 × 1) Flaschen zu je 50 ml Injektionslösung

Xylonest 2 % mit Adrenalin 1:200 000
Packung mit 1 Flasche zu 50 ml Injektionslösung **[N 1]**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummern

6084557.00.00
6084557.01.00
6084557.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

02.09.2005

10. Stand der Information

Januar 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt