

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

FACHINFORMATION

XylestesinTM-A **20 mg/ml + 12,5 Mikrogramm/ml** **Injektionslösung**

Lidocainhydrochlorid/ Epinephrin (Adrenalin)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XylestesinTM-A
20 mg/ml + 12,5 Mikrogramm/ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

	1 ml Injektionslösung enthält	1,7 ml Injektionslösung enthält
Lidocainhydrochlorid	20 mg	34 mg
Epinephrin (Adrenalin) als Epinephrin- (Adrenalin-)hydrochlorid	12,5 Mikrogramm	21,25 Mikrogramm
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung		
Natriumsulfit (E 221)	0,6 mg	1,02 mg
Natrium*	1,71 mg	2,91 mg

*Natriumgehalt in Natriumsulfit und Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist eine klare, nicht opaleszente, farblose Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 3,6 bis 4,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokalanästhesie (Infiltrations- und Leitungsanästhesie) in der Zahnheilkunde.

Xylestesin-A wird angewendet bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (siehe auch Abschnitt 4.2)..

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Xylestesin-A ist ausschließlich zur Anwendung in der Zahnheilkunde bestimmt.

Dosierung

Es sollte stets das kleinste Volumen verabreicht werden, mit der eine wirksame Anästhesie erreicht wird.

Erwachsene:

Die Dosierung ist in Abhängigkeit von der verwendeten Technik und den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Für die Infiltration in der Mundhöhle und/ oder Leitungsanästhesie im Unterkiefer ist eine Anfangsdosis von 1,0–4,0 ml normalerweise ausreichend.

Spezielle Patientengruppen:

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten können aufgrund der reduzierten Stoffwechselprozesse und des kleineren Verteilungsvolumens erhöhte Plasmaspiegel von Xylestesin-A auftreten. Insbesondere bei wiederholter Anwendung nimmt das Risiko einer Kumulation von Xylestesin-A zu.

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene sollte entsprechend reduziert werden insbesondere bei Erkrankungen des Herzens bzw. der Leber (siehe Abschnitt 4.4)

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Lidocain wird in der Leber metabolisiert. Aufgrund einer verlängerten Wirkdauer sowie einer systemischen Kumulation können bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen geringere Dosierungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Lidocain und seine Metabolite werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Aufgrund einer verlängerten Wirkdauer sowie einer systemischen Kumulation können bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen geringere Dosierungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Sonstige besondere Patientengruppen: Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (Angina pectoris, Arteriosklerose, siehe Abschnitt 4.3 und 4.4), sowie bei Patienten, die zeitgleich Arzneimittel einnehmen, bei welchen es bekanntermaßen zu Wechselwirkungen mit Lidocain und/oder Epinephrin kommen kann, ist die Dosis ebenfalls zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Dosisempfehlungen für spezielle Patientengruppen: In all diesen Fällen ist deshalb ein niedrigerer Dosisbereich zu empfehlen (d.h. Verabreichung der jeweiligen Mindestmenge Xylestesin-A zum Erreichen einer wirksamen Anästhesie).

Kinder und Jugendliche

Xylestesin-A wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.

Besondere Sorgfalt muss bei der Behandlung von Kindern unter 4 Jahren angewandt werden. Das Injektionsvolumen sollte dem Alter und Gewicht des Kindes sowie dem Umfang des Eingriffs angepasst werden. Die Anästhesietechnik sollte sorgfältig ausgewählt werden, um eine schmerzhaft Injektion zu vermeiden. Das Verhalten des Kindes während der Behandlung muss besonders überwacht werden. Die durchschnittliche Dosierung liegt im Bereich von 20 mg – 30 mg Lidocainhydrochlorid für eine Behandlung.

Die Dosis in mg Lidocainhydrochlorid, die bei Kindern verabreicht werden darf, kann alternativ durch folgende Formel berechnet werden: Gewicht des Kindes (in Kilogramm) x 1,33.

Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

Körpergewicht (kg)	Empfohlene Dosis	
	Lidocainhydrochlorid mg/Kind	Injektionslösung ml/Kind
20-<30	5-20	0,25 ml-1 ml
30-<40	10-40	0,5 ml-2 ml
40-<50		
50-<60	10–60	0,5 ml-3 ml
60-<70	20-80	1 ml – 4 ml
70-<80		

Da sich Lidocain rasch im Gewebe verteilt und die Knochendichte bei Kindern geringer ist als bei Erwachsenen, kann bei Kindern eine Infiltrationsanästhesie anstelle einer Leitungsanästhesie angewendet werden.

Empfohlene Maximaldosis:

Erwachsene:

Bei gesunden Erwachsenen beträgt die maximale Dosis des Wirkstoffes Lidocainhydrochlorid mit Vasokonstriktor 7 mg/kg Körpergewicht.

Beispiel: Für einen 70 kg schweren Patienten beträgt die Maximaldosis 500 mg. Jedoch darf aufgrund der Konzentration des Epinephrins von 1:80.000 eine Höchstmenge von 16 ml

Injektionslösung oder 9 Ampullen (entsprechend 0,2 mg Epinephrin, Maximaldosis) nicht überschritten werden.

Kinder:

Das Injektionsvolumen sollte dem Alter und Gewicht sowie dem Umfang des Eingriffs angepasst werden. Dabei darf eine Menge entsprechend 5 mg Lidocainhydrochlorid/kg KG oder 0,250 ml Xylestesin-A/kg KG nicht überschritten werden.

Empfohlene Maximaldosierung von Xylestesin-A bei Kindern und Jugendlichen:

Körpergewicht (kg) (Jeweilige Altersgruppe entsprechend ± Grenzen der Wachstumstabellen)	Maximal zulässige Dosis basierend auf 5 mg/kg KG	
	Lidocainhydrochlorid mg/Kind	Injektionslösung ml/Kind
20-<30	100	5
30-<40	150	7,5
40-<50	200	10,0
50-<60	250	12,5
60-<70	300	15,0
70-<80	350	16,0

Art der Anwendung

Dentale Anwendung

Zur Vermeidung einer intravasalen Injektion ist stets eine Aspirationskontrolle in mindestens zwei Ebenen (Drehung der Kanüle um 180°) sorgfältig durchzuführen, wobei ein negativer Aspirationsbefund eine unbeabsichtigte und unbemerkte intravasale Injektion jedoch nicht sicher ausschließt.

Die Injektionsgeschwindigkeit sollte 0,5 ml in 15 Sekunden (d.h. 1 Zylinderampulle pro Minute) nicht übersteigen.

Durch entsprechende Injektionstechnik – nach Aspiration langsame Injektion von 0,1 – 0,2 ml und erst nach 20 – 30 Sekunden langsame Applikation der Restmenge – lassen sich größere systemische Reaktionen infolge einer versehentlichen intravasalen Injektion in der Mehrzahl der Fälle vermeiden.

Angebrochene Zylinderampullen dürfen nicht für weitere Patienten verwendet werden. Reste sind zu verwerfen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Xylestesin-A darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Natriumsulfit (E 221) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

Xylestesin-A darf aufgrund des lokalanästhetischen Wirkstoffes Lidocain nicht angewendet werden bei

- bekannter Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ,
- schweren, unkontrollierten oder unbehandelten Störungen des Reizbildungs- oder Reizleitungssystems am Herzen (z. B. AV-Block II und III Grades, ausgeprägte Bradykardie),
- akut dekompensierter Herzinsuffizienz,
- schwerer Hypotonie.

Xylestesin-A darf aufgrund von Epinephrin als Vasokonstriktorzusatz nicht angewendet werden bei

- Herzkrankheiten, wie z.B.
 - instabiler Angina pectoris,
 - frischem Myokardinfarkt,
 - kürzlich durchgeführter Bypass-Operation an Koronararterien,
 - refraktärer Arrhythmie und paroxysmaler Tachykardie oder hochfrequenter absoluter Arrhythmie,
 - unbehandelter oder unkontrollierter schwerer Hypertonie,
 - unbehandelter oder unkontrollierter dekompensierter Herzinsuffizienz,
- gleichzeitiger Einnahme von Monoaminoxidasehemmern (MAO) oder trizyklischen Antidepressiva (siehe Abschnitt 4.5)
- Xylestesin-A darf nicht an den Akren der Extremitäten angewendet werden.

Xylestesin-A darf aufgrund des Hilfsstoffes Sulfid nicht angewendet werden bei

- Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Sulfid,
- schwerem Asthma bronchiale.

Xylestesin-A kann akute allergische Reaktionen mit anaphylaktischen Symptomen (z. B. Bronchospasmen) auslösen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Xylestesin-A darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen,
- Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3),
- Arteriosklerose,
- erheblichen Störungen der Blutgerinnung oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. Heparin oder Acetylsalicylsäure). Das allgemeine Blutungsrisiko ist erhöht,
- hämorrhagischen Diathesen – erhöhtes Blutungsrisiko insbesondere bei Leitungsanästhesie,
- unkontrollierter oder unbehandelter Hyperthyreose,
- Engwinkelglaukom,
- Diabetes mellitus,
- Lungenerkrankungen (speziell allergisches Asthma bronchiale),
- Phäochromozytom,
- Methämoglobinämie,
- Herz-Kreislaufstörungen, da die Fähigkeit eine Verlängerung der A-V-Leitung auszugleichen eingeschränkt ist,
- Epilepsie (hohe Dosen sind zu vermeiden!),
- Doping-Tests an Sportlern, da es zu positiven Ergebnissen kommen kann. Lidocain ist derzeit nicht von der WADA gelistet und für Epinephrin besteht kein Verbot als Vasokonstriktorzusatz in Lokalanästhetika.

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,7 ml, d. h., es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

Natriumsulfit (E 221) kann in seltenen Fällen schwere Unverträglichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

- Information für den Patienten: Der Patient sollte daraufhin gewiesen werden, dass solange Lippe, Zunge, Wangenschleimhaut oder weicher Gaumen betäubt sind, das Risiko besteht, sich zu verletzen. Daher sollte der Patient erst dann wieder essen, wenn die Betäubung abgeklungen ist.

- Im Rahmen der Kavitäten- bzw. Kronenstrumpfpräparation ist die geringere Durchblutung des Pulpagewebes aufgrund des Epinephrinzusatzes und damit das Risiko, eine eröffnete Pulpa zu übersehen, zu beachten.
- Injektion in einen entzündeten Bereich – Anästhesieversagen aufgrund mangelnder Penetration von Lidocain im entzündeten Bereich.
- Zahnärzte sollten in der Diagnose und im Umgang mit Notfallsituationen, die sich aus der Anwendung von Lokalanästhetika ergeben können, ausreichend erfahren sein.
- Eine unbeabsichtigte intravasale Injektion ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Eine versehentliche intravasale Injektion oder unbeabsichtigte Überdosierung kann Krämpfe auslösen, sowie eine Dämpfung des zentralen Nervensystems oder kardiorespiratorisches Versagen verursachen (siehe Abschnitt 4.9).
- Bei jedem Einsatz eines Lokalanästhetikums sollten folgende Arzneimittel/ Behandlungsmethoden sowie eine Venenverweilkanüle zur Verfügung stehen:
 - Antikonvulsiva (Benzodiazepine, z. B. Diazepam), Muskelrelaxantien, Glukokortikoide, Atropin und Antihypotonika oder Adrenalin sowie eine Elektrolytlösung für schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen.
 - Geräte zur Wiederbelebung (insbesondere ein Sauerstoffgerät), um eine eventuell erforderliche künstliche Beatmung zu ermöglichen.
- Nach jeder Injektion eines Lokalanästhetikums müssen die Vitalfunktionen Herz/Kreislauf und Atmung (adequate Sauerstoffversorgung) sowie der Bewusstseinszustand des Patienten sorgfältig und konstant überwacht werden. Unruhe, Angst, Tinnitus, Schwindel, Sehstörungen, Tremor, Depression oder Benommenheit können möglicherweise frühe Warnzeichen für toxische Einflüsse auf das Zentralnervensystem sein (siehe Abschnitt 4.9).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen in Bezug auf dieses Arzneimittel:

- Kontraindizierte Arzneimittelkombinationen:
Einnahme von MAO-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva
Die sympathomimetische Wirkung von Epinephrin kann durch die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva verstärkt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).
- Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei:
Einnahme von Phenothiazinen und Butyrophenonen
Phenothiazine und Butyrophenone können die vasokonstriktorische Wirkung von Epinephrin vermindern oder umkehren.
Die gleichzeitige Einnahme dieser Wirkstoffe sollte generell vermieden werden. In Fällen, in denen eine Begleittherapie notwendig ist, muss der Patient unbedingt sorgfältig überwacht werden.

Einnahme von nicht-selektiven Betablockern

Die gleichzeitige Gabe von nicht kardioselektiven Betablockern kann aufgrund des Epinephrins in Xylestesin-A zu einem Blutdruckanstieg führen.

Inhalationsnarkotika

Bestimmte Inhalationsnarkotika, wie etwa Halothan, können das Herz gegenüber Katecholaminen sensibilisieren und daher nach der Gabe von Xylestesin-A Arrhythmien auslösen. Die Anwendung von Xylestesin-A während oder nach einer Behandlung unter Allgemeinanästhesie sollte wenn möglich vermieden werden.

Vasokonstriktoren und Secale-Alkaloide vom Ergotamin-Typ

Lidocainhydrochlorid mit Epinephrin 1:80.000 oder anderen Vasokonstriktoren sollte nicht zusammen mit Secale-Alkaloiden vom Ergotamin-Typ angewendet werden, weil eine ausgeprägte, anhaltende Hypertonie auftreten kann.

- Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Dosisanpassung

Lokalanästhetika

Lidocain mit Epinephrin sollen nur mit Vorsicht zusammen mit anderen Lokalanästhetika angewendet werden. Es ist eine Summation von Nebenwirkungen zu erwarten. Einer der Hauptgründe für unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind erhöhte Plasmakonzentrationen, die auf eine versehentliche intravasale Injektion, eine verzögerte Metabolisierung oder auf eine Überdosierung zurückgeführt werden können.

Wechselwirkungen, die zu klinisch relevanten Änderungen in der Anwendung anderer Arzneimittel führen:

- Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei:

Einnahme von oralen Antidiabetika

Epinephrin kann die Freisetzung von Insulin in der Bauchspeicheldrüse hemmen und so die Wirkung oraler Antidiabetika vermindern.

Kinder:

Es sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern zu erwarten, wenn andere Medikamente zusammen mit Xylestesin-A eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Xylestesin-A bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lidocain ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Tierexperimentelle Studien mit Epinephrin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Xylestesin-A darf während der Schwangerschaft nur mit Vorsicht unter Berücksichtigung des potenziellen Nutzen/Risikos für den Fötus angewendet werden.

Stillzeit

Lidocain wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, aber bei therapeutischen Dosen von Lidocain sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene zu erwarten. Es ist nicht bekannt, ob Epinephrin in die Muttermilch übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Xylestesin-A verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Stillende Mütter sollten nach einer Behandlung mit Xylestesin-A die Milch abpumpen und die erste Muttermilch verwerfen, bevor sie das Stillen wieder aufnehmen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit hohen Dosen Lidocain oder Epinephrin haben einen Einfluss auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Mit therapeutischen Dosen Xylestesin-A werden hingegen keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität erwartet.

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

Bei empfindlichen Patienten kann nach Injektion von Xylestesin-A eine vorübergehende Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, z.B. auch im Straßenverkehr, auftreten. Der Arzt muss im Einzelfall entscheiden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Im Allgemeinen gilt die Anwendung von Xylestesin-A als sehr sicher. Die Kausalitätsbeurteilung bei unerwünschten Ereignissen ist schwierig, weil entweder die zugrunde liegende Zahnerkrankung oder der zahnmedizinische Eingriff oder das Lokalanästhetikum als Ursache für ein unerwünschtes Ereignis in Frage kommen und eine eindeutige Abgrenzung nicht möglich ist. Die Beschreibung des Sicherheitsprofils von Xylestesin-A beruht auf Daten, die aus publizierten klinischen Studien entnommen wurden, und auf Daten aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung.

In klinischen Studien waren die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse Hypästhesie (74 %), gefolgt von Unwirksamkeit des Arzneimittels (8,5 %) sowie Schmerzen, durch den Eingriff bedingte Schmerzen und Zahnschmerzen (0,25-1,26 %). Nervenstörungen, mit Ausnahme einer oralen Hypästhesie, wurden in klinischen Studien nicht beobachtet, was durch die geringe Patientenzahl erklärt werden könnte. Die Daten aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung bestätigen das in den publizierten klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungsprofil, deuten aber auf eine insgesamt geringere Häufigkeit von Nebenwirkungen hin. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Spontanmeldesysteme keine Berechnung der Häufigkeit zulassen.

Auf der Basis der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung ist das allgemeine Risiko von sensorischen Störungen (z.B. Hypästhesie, Parästhesie, Störungen des Geschmackssinns) als gering einzustufen. Bei Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen empfiehlt sich ein entsprechender Allergietest, der auch einen Test für die einzelnen Bestandteile des Arzneimittels mit einschließt.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen:

Die tabellarische Zusammenfassung basiert auf Daten aus publizierten, kontrollierten klinischen Studien (N = 1.990 Patienten), ergänzt durch ausgewählte Daten aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung (über einen Zeitraum von 5 Jahren).

<i>Sehr häufig (> 1/10)</i>
<i>Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)</i>
<i>Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100)</i>
<i>Selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)</i>
<i>Sehr selten (< 1/10.000)</i>
<i>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</i>

Systemorganklasse	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i> oralen Herpes
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt*</i> Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Allergie vom Soforttyp I
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Nicht bekannt*</i> Verwirrtheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Gelegentlich</i> Schwindelgefühl
	<i>Selten</i> Kopfschmerzen, Somnolenz
	<i>Nicht bekannt*</i> Fazialislähmung, Parese, Synkope, Dysarthrie
Augenerkrankungen	<i>Nicht bekannt*</i> Akkommodationsfehler, Blindheit, Doppeltsehen, Schwellung des Auges, Sehen verschwommen, Augenlidptosis, Mydriasis, Ophthalmoplegie
Herzerkrankungen	<i>Selten</i> Palpitationen
Gefäßerkrankungen	<i>Selten</i> Hämatom
	<i>Nicht bekannt*</i> Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	<i>Nicht bekannt*</i> Bronchospasmus, Kehlkopfödem, respiratorische Insuffizienz, Engegefühl des Halses, Giemen, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i> Hypoästhesie oral

	<i>Gelegentlich</i> Zahnschmerzen, Übelkeit
	<i>Nicht bekannt*</i> Zungenödem, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten</i> Blutung subkutan
	<i>Nicht bekannt*</i> Dermatitis bullös, Kontaktdermatitis, Gesichtshypästhesie, Pruritus, Ausschlag, Gesichtsschwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig</i> Arzneimittel unwirksam, Schmerz
	<i>Gelegentlich</i> Schwellung an der Injektionsstelle, Injektionsstelle Haematom
Untersuchungen	<i>Nicht bekannt*</i> Allergietest positiv, Herzfrequenz erhöht , Herzfrequenz unregelmäßig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<i>Gelegentlich</i> Schmerzen während eines Eingriffes, Mundverletzung

* Daten entnommen aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung;
Beobachtungszeitraum 5 Jahre

c) Beschreibung ausgewählter unerwünschter Ereignisse:

Zwei Arten unerwünschter Ereignisse sind von besonderem klinischen Interesse, jedoch nicht die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse. Die Darstellung basiert in erster Linie auf Daten aus der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung .

Nervenfunktionsstörungen

In der Zahnheilkunde können Nervenfunktionsstörungen verschiedene Gründe haben: Sie können durch die zugrunde liegende Zahnerkrankung oder durch den zahnmedizinischen Eingriff verursacht werden, können aber auch als unmittelbares unerwünschtes Ereignis nach einem dentalen Lokalanästhetikum auftreten. Mit einer Beobachtungsfrequenz von einem Ereignis pro 10 Millionen verkaufte Zylinderampullen ist das Risiko für solche Störungen gering. In den oben aufgeführten Daten war die orale Hypästhesie die in klinischen Studien am häufigsten angegebene Nervenfunktionsstörung (vor allem Taubheit der Lippen). Es sollte berücksichtigt werden, dass es sich bei der hohen Anzahl der in klinischen Studien gemeldeten oralen Hypästhesien lediglich um eine individuell verlängerte Wirkdauer von Xylestesin-A handeln könnte. Nach der Zulassung wurden Fälle von Fazialisparese, Hypästhesie im Gesicht und verschiedene unerwünschte Ereignisse an den Augen festgestellt (z. B. Diplopie, Akkommodationsstörungen), die eventuell betäubungsbedingte Nervenfunktionsstörungen darstellen könnten. Alle genannten unerwünschten Ereignisse waren reversibel.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach der Zulassung nur selten festgestellt (6,41 Ereignisse pro 10 Millionen verkaufte Zylinderampullen). Meistens waren die Reaktionen nicht schwerwiegend (4,56/10 Millionen verkaufte Zylinderampullen), lebensbedrohliche Reaktionen können aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Reaktionen umfassten anaphylaktische Reaktionen/ anaphylaktischen Schock, Hautreaktionen und respiratorische Symptome.

Bei Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen empfiehlt sich ein entsprechender Allergietest, der auch einen Test der einzelnen Bestandteile des Arzneimittels mit einschließt.

d) Kinder und Jugendliche

In der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung zeigten sich hinsichtlich des Sicherheitsprofils keine Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen.

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

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 Notfallsituationen durch Lokalanästhetika sind im Allgemeinen verbunden mit hohen Plasmakonzentrationen, die sowohl bei der bestimmungsgemäßen Anwendung als auch bei einer unbeabsichtigten und raschen intravasalen Injektion von Lokalanästhetika beobachtet werden.

Symptome einer Überdosierung können entweder sofort auftreten, etwa bei versehentlicher intravasaler Injektion oder bei ungewöhnlichen Resorptionsbedingungen, z. B. in entzündlich veränderten oder stark vaskularisierten Geweben, oder sie erscheinen später infolge einer tatsächlichen Überdosierung nach Injektion einer zu großen Menge der anästhetischen Lösung. Sie können sich als zentralnervöse und/ oder vaskuläre Symptome manifestieren.

Symptome, die wahrscheinlich durch Lidocain hervorgerufen werden:

Kardiovaskuläre Symptome (Systemorganklasse (SOK) Herzerkrankungen, Gefäßerkrankungen, Untersuchungen): Blutdruckabfall, Bradykardie, Herzstillstand, Reizleitungsstörung.

Zentralnervöse Symptome (SOK Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Untersuchungen): Angst, Koma, Verwirrheitszustand, Schwindel, Dysgeusie, Grand mal-Anfälle, Muskelzuckungen, Übelkeit, Atemlähmung, erhöhte Atemfrequenz, Unruhe, Somnolenz, Tinnitus, Tremor, Erbrechen.

Im Hinblick auf die Prognose (Ausgang) eines solchen Ereignisses sind folgende Symptome am gefährlichsten:

verminderter Blutdruck, Herzstillstand, Reizleitungsstörung, Grand mal-Anfälle, Atemlähmung und Somnolenz/ Koma.

Symptome, die wahrscheinlich durch Epinephrin hervorgerufen werden:

Kreislaufsymptome (SOK Gefäßerkrankungen, Untersuchungen): erhöhter systolischer Blutdruck, erhöhter diastolischer Blutdruck, erhöhter Venendruck, erhöhter Pulmonalarteriendruck, Hypotonie.

Kardiale Symptome (SOK Herzerkrankungen): Bradykardie, Tachykardie, Arrhythmie (z. B. atriale Tachykardie, AV Block, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Extrasystole). Diese Symptome können zu lebensbedrohlichen Situationen sowie Lungenödem, Herzstillstand, Nierenversagen und metabolischer Azidose führen.

Therapie

Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist die Anwendung des Lokalanästhetikums abubrechen.

Allgemeine Basismaßnahmen:

Diagnostik (Atmung, Kreislauf, Bewusstsein), Aufrechterhaltung/Wiederherstellung der Vitalfunktionen Atmung und Kreislauf, Sauerstoffapplikation, intravenöser Zugang.

Spezielle Maßnahmen:

Hypertonie:	Hochlagern des Oberkörpers, falls notwendig: Nifedipin sublingual.
Krampfanfälle:	Schutz des Patienten vor Begleitverletzungen, falls notwendig: Benzodiazepine (z. B. Diazepam i.v.).
Hypotonie:	Horizontale Lagerung, falls notwendig: intravenöse Infusion einer Vollelektrolytlösung, Vasopressoren (z. B. Etilefrin i.v.).
Bradykardie:	Atropin i.v.
Anaphylaktischer Schock:	Notarzt alarmieren, in der Zwischenzeit Schocklagerung, großzügige Infusion einer Vollelektrolytlösung, falls notwendig: Epinephrin i.v., Kortison i.v.
Herz-Kreislauf-Stillstand:	Sofortige kardiopulmonale Reanimation, Notarzt alarmieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum, ATC-Code N01B B52

Wirkmechanismus:

Xylestesin-A enthält Lidocain, ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ für die Zahnheilkunde, und bewirkt eine reversible Hemmung der Erregbarkeit vegetativer, sensorischer und

motorischer Nervenfasern. Als Wirkmechanismus des Lidocains wird die Blockade spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle an der Membran der Nervenfaser vermutet.

Epinephrin führt lokal zur Vasokonstriktion und einer verminderten Durchblutung, dadurch wird die Resorption von Lidocain verzögert. Die Folgen sind eine höhere Konzentration des Lokalanästhetikums am Wirkort über einen längeren Zeitraum sowie die Reduktion des Auftretens unerwünschter systemischer Nebenwirkungen.

Pharmakodynamische Wirkungen:

Die Wirkung der Lokalanästhesie mit Xylestesin-A tritt bei Infiltrationsanästhesie nach einer kurzen Latenzzeit von 1-3 Minuten ein, im Falle einer Leitungsanästhesie ist die Latenzzeit etwas länger (2 bis 4 Minuten nach Injektion). Die Wirkungsdauer beträgt für die Pulpenanästhesie bei Xylestesin-A 30 bis 60 Minuten, für die Weichteilanästhesie 120 -180 Minuten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Abhängig von der Art der Anästhesie und von den oben genannten Faktoren variieren die Erfolgsquoten einer Anästhesie mit Xylestesin-A. Im Allgemeinen können bei bestimmungsgemäßer Anwendung des Arzneimittels nach einmaliger Applikation Erfolgsquoten von ca. 90 % oder mehr erwartet werden. Bei einer Leitungsanästhesie des N. alveolaris inferior ist die Misserfolgsquote am höchsten. Im Falle einer nicht erfolgreichen Anästhesie sowie bei aufwändigeren Behandlungen und chirurgischen Eingriffen können unter Umständen wiederholte bzw. zusätzliche Injektionen erforderlich sein. Besondere Umstände, z.B. eine akute irreversible Pulpitis der Unterkiefermolaren, können spezielle oder alternative Anästhesie-Methoden erfordern.

Articain 4 % mit Epinephrin könnte in solchen Fällen klinisch besser wirksam sein, wie von verschiedenen Autoren berichtet wird. Xylestesin-A wird in der Regel gut vertragen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen können jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Anwendung von Xylestesin-A für die Routinebehandlung bestimmt. Die Dosierungen sollten in diesem Patientenkollektiv unter Berücksichtigung von Alter, Körpergewicht, Allgemeinzustand und Umfang der Behandlung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2); daneben sind auch komplexe Maßnahmen zur Vorbeugung einer negativen Schmerzerfahrung und zur Angstreduktion indiziert, z. B. Sedierung.

Da es bei Kindern und Jugendlichen nach Anwendung von Lokalanästhetika im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung aufgrund der noch anhaltenden Weichteilanästhesie relativ häufig (Berichten zufolge in 13% aller Fälle) zu traumatischen Verletzungen in diesem Bereich kommt, ist bei der Lokalanästhesie insbesondere auf eine angemessene Wirkungsdauer zu achten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Xylestesin-A wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von Lidocain wird nach intraoraler Injektion nach 10-20 Minuten erreicht. Auch bei dentaler Anwendung kann exogen zugeführtes Epinephrin die Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Dosis erhöhen, wobei ein Abfall der Serumkonzentration bereits innerhalb weniger Minuten nach Injektion eintritt.

Verteilung:

Lidocain ist im Serum zu 60 bis 80 % an Plasmaproteine gebunden. Lidocain und Epinephrin werden weithin im Organismus verteilt.

Biotransformation und Elimination:

Lidocain wird weitgehend in der Leber metabolisiert und jede Abweichung in der Leberfunktion oder der hepatischen Durchblutung kann erhebliche Auswirkungen auf die Pharmakokinetik und die Dosierungsempfehlungen von Lidocain haben. Die Metabolisierung in der Leber erfolgt rasch und etwa 90 % der Dosis werden zu Monoethylglyzinxylylid und Glyzinxylylid desalkyliert. Weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Das Hauptabbauprodukt im Urin ist konjugiertes 4-Hydroxy-2-6-dimethylanilin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,5 bis 2 Stunden.

Lidocain passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke.

Epinephrin wird in der Leber und in anderen Geweben rasch abgebaut. Die Abbauprodukte werden renal ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Altersspezifische Effekte: Lidocain wurde bei älteren Patienten umfassend untersucht. Bei Älteren wurde für Lidocain eine wesentlich längere Halbwertszeit gemessen. Eine verminderte Clearance wurde nur bei älteren Männern gefunden, wohingegen sich die Werte bei älteren Frauen nicht wesentlich von jüngeren Probanden unterschieden. Gelegentlich wurde für ältere Patienten eine Dosisreduktion empfohlen (Reduktion um 1/3 bis 1/2).

In Abhängigkeit vom Alter des Kindes sollten Unterschiede zum Erwachsenen bezüglich Metabolismus und Verteilungsvolumen beachtet werden. Für Kinder ist die Anwendung von Wirkstoffen mit einer höheren Proteinbindung und einer schnelleren Metabolisierung, z. B. Articain, vorzuziehen.

Nieren- und Leberinsuffizienz:

Die Eliminationshalbwertszeit von Lidocain nach einer intravenösen Bolusinjektion beträgt typischerweise 1,5 bis 2,0 Stunden. Aufgrund der hohen Geschwindigkeit, mit der Lidocain metabolisiert wird, kann jede Erkrankung, die Einfluss auf die Leberfunktion hat, die Kinetik von Lidocain verändern. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung mehr als doppelt so lang sein. Eine Nierenfunktionsstörung hat keine Auswirkungen auf die Lidocain-Kinetik, kann jedoch zur Kumulation von Metaboliten führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur Reproduktionstoxizität von Xylestesin-A liegen keine Untersuchungen vor. Tierexperimentelle Untersuchungen zu Lidocain an der Ratte gaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen der Substanz. Bei der Ratte wurden nach pränataler Lidocain-Exposition Verhaltensänderungen beschrieben. Hohe Dosen Lidocain oder Epinephrin beeinträchtigten in tierexperimentellen in vitro und in vivo Untersuchungen die Fertilität. Epinephrin zeigte in tierexperimentellen Studien (Maus, Ratte, Kaninchen) nach Gabe von supratherapeutischen Dosen embryotoxische und teratogene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreies Natriumsulfit (E 221)
Natriumchlorid
Salzsäure 14 % (zum Einstellen des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zylinderampulle aus farblosem Neutralglas Klasse 1.
Stopfen und Gummischeibe aus Butylkautschuk.
Eingefärbte Aluminiumkappe aus einer Aluminium-Eisen-Silikon-Legierung.

Dose mit 50 Injektionsampullen zu je 1,7 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel sollte vor der Anwendung visuell auf partikuläre Verunreinigungen, Verfärbungen oder Beschädigung des Behältnisses überprüft werden. Werden derartige Mängel festgestellt, sollte das Produkt nicht verwendet werden.

Das Arzneimittel ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Reste des Produkts sind sofort nach dem Gebrauch zu verwerfen und entsprechend den lokalen Bestimmungen zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Pierrel S.p.A.
Strada Statale Appia 7bis, 46/48
81043 Capua (CE)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

6938.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 20.01.1986
Datum der letzten Verlängerung: 20.01.2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG