

Versie 10, 02/2016  
*Language rev.1, 04/2016*

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xylocaine 50 mg/g Zalf, hydrofiele zalf

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Xylocaine 50 mg/g Zalf bevat 50 mg lidocaïne per gram.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Xylocaine 50 mg/g Zalf is een witte tot lichtgrijze hydrofiele zalf.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Xylocaine 50 mg/g Zalf kan profylactisch en therapeutisch worden toegepast bij aandoeningen van de huid en slijmvliezen die met pijn, branderigheid, jeuk en andere onaangename sensaties gepaard gaan, met name pruritus ani en hemorroïden.

Xylocaine 50 mg/g Zalf is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen van alle leeftijden.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Lidocaïne-zalf wordt na toediening op de slijmvliezen of op de beschadigde huid geabsorbeerd. Absorptie vanuit de intacte huid is waarschijnlijk minimaal.

Absorptie is het snelst na intratracheale toediening. Na het aanbrengen van lidocaïne-zalf op de orale mucosa, begint de werking binnen 30 seconden tot 2 minuten. Na aanbrengen op het anale of rectale slijmvlies begint de werkzaamheid in de regel binnen 5 minuten.

De duur van de analgesie bij brandende wondpijn is ongeveer 4 uur. Er wordt een effect van vertraagde afgifte en verlengde werkingsduur bij brandwonden bereikt door een gaasje over de zalf aan te brengen.

#### Wijze van toediening

De zalf wordt in een dunne laag, eventueel met behulp van een steriel gaasje, op de laesie aangebracht.

#### Dosering

Per keer bij een volwassene van ca. 70 kg 1-5 gram aanbrengen, maximaal 10 gram zalf gebruiken. Indien een maximale dosis is toegepast, dient minimaal 8 uur gewacht te worden voordat een nieuwe dosis wordt gebruikt. Per dag maximaal een halve tube (17-20 gram).

#### Ouderen en kinderen

Bij ouderen kan Xylocaine zalf zonder dosisaanpassing worden toegepast. Xylocaine zalf dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met beschadigd slijmvlies. Verzwakte of ernstig zieke patiënten, patiënten met sepsis, ernstige leveraandoeningen of hartfalen, en kinderen ouder dan 12 jaar die minder dan 25 kg wegen, dienen doses te krijgen die in overeenstemming zijn met hun gewicht en fysiologische conditie.

Er zijn geen gegevens bekend over de plasmaconcentraties bij kinderen. Vandaar dat, om veiligheidsredenen, men moet uitgaan van 100% biobeschikbaarheid na toepassing op slijmvliezen en beschadigde huid bij kinderen jonger dan 12 jaar. Een enkele dosis mag 0,1 g zalf/kg lichaamsgewicht niet overschrijden

(overeenkomend met 5 mg lidocaïne/kg lichaamsgewicht). Het minimale doseringsinterval bij kinderen bedraagt 8 uur.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, lidocaïne, of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide-type, zoals bupivacaïne, mepivacaïne en prilocaïne.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten die met anti-aritmica klasse III worden behandeld (bijvoorbeeld amiodaron) moeten onder streng toezicht worden gehouden en ECG-bewaking moet overwogen worden, omdat additieve effecten op het hart kunnen optreden.

Absorptie vanuit wondoppervlakten en slijmvliezen is relatief hoog, met name in de bronchiaalboom. Lidocaïne-zalf moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met beschadigde slijmvliezen en/of ontstekingen in het gebied waar de zalf wordt toegepast.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Lidocaïne dient met terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten die ook andere lokale anesthetica gebruiken of andere middelen die structureel verwant zijn aan lokale anesthetica van het amidetype. Voorbeelden hiervan zijn anti-aritmica zoals mexiteline of tocaïnide. Aangezien de systemisch, toxische effecten additief zijn bestaat er een gevaar voor overdosering.

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met lidocaïne en klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron), maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

Als lidocaïne gedurende een langere periode bij herhaling in hoge doses wordt toegepast, zouden geneesmiddelen die de klaring van lidocaïne verminderen, zoals cimetidine of betablokkers, in principe kunnen leiden tot een klinisch relevante stijging van de plasmaspiegels. Dit is niet te verwachten bij kortdurende toepassing van Xylocaine 50 mg/g Zalf in de aanbevolen dosering.

Factoren als acidose en het gebruik van CZS-stimulantia en onderdrukkende middelen op het CZS, beïnvloeden de CZS-spiegels van lidocaïne die nodig zijn om een openlijk systemisch effect teweeg te brengen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Gegevens over lokaal gebruik van lidocaïne tijdens een groot aantal zwangerschappen bij de mens geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten. Lidocaïne passeert de placenta, echter het wordt bij lokale toediening slechts in beperkte mate systemisch geabsorbeerd.

Experimenteel onderzoek in dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Xylocaine 50 mg/g Zalf kan zonder bezwaar volgens het voorschrift tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

##### Borstvoeding

Lidocaïne gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Gezien de beperkte systemische absorptie en daardoor zeer lage blootstelling aan lidocaïne van de pasgeborene kan Xylocaine 50 mg/g Zalf tijdens borstvoeding worden gebruikt.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Afhankelijk van de dosering kunnen lokale anesthetica een gering effect op de mentale functies hebben en kunnen zij tijdelijk de motoriek en coördinatie beïnvloeden.

Bij gebruik van lidocaïne zelf in de aanbevolen doseringen zijn bijwerkingen op het CZS onwaarschijnlijk.

#### 4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden Niet bekend	Allergische reactie Anafylactische shock
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huidirritatie

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

##### Symptomen

Indien symptomen van systemische toxiciteit optreden, zijn de verschijnselen van dezelfde aard als die welke optreden na toediening van lokale anesthetica via andere toedieningswegen.

Overdosering kan zich uiten als een voorbijgaande prikkeling van het centrale zenuwstelsel met als vroege symptomen: gapen, rusteloosheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, dysartrie, ataxie, gehoor- en visusstoornissen. Bij matige intoxicatie kunnen tevens spiertrekkingen en convulsies ontstaan. Dit kan worden gevolgd door bewustzijnsdaling, ademhalingsdepressie en coma. Bij zeer ernstige intoxicatie kunnen, als gevolg van verminderde contractiliteit van het myocard en vertraagde prikkelgeleiding, hypotensie en cardiovasculaire collaps verwacht worden, gevolgd door compleet hartblok en hartstilstand.

##### Behandeling van acute toxiciteit

De behandeling zal symptomatisch zijn. Convulsies kunnen met diazepam behandeld worden. Beademing bij ademhalingsdepressie. Hypotensie kan worden behandeld door toediening van vocht en dopamine. Bij asystolie adrenaline toedienen en zo nodig een pacemaker inbrengen.

Bij hartstilstand dient onmiddellijk cardiopulmonale reanimatie te worden toegepast. Optimale zuurstofvoorziening, beademing en ondersteuning van de bloedsomloop alsmede behandeling van acidose zijn van vitaal belang.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokale anestetica, ATC-code: N01BB02.

Lokale anesthesie wordt gedefiniëerd als het verlies van de tastzin of het gevoel dat beperkt is tot een bepaald deel van het lichaam. Alle lokale anestetica hebben hetzelfde werkingsmechanisme. Om effectief te kunnen zijn, blokkeren zij de voortgang van impulsen langs de zenuwbanen. Deze impulsen worden getransporteerd door snelle depolarisatie en repolarisatie binnen de zenuwaxonen. Deze veranderingen in polariteit zijn het gevolg van passage van natrium- en kaliumionen dwars door de zenuwcelmembraan, door de ionische kanalen in de membraan. De werking van lokale anestetica berust op het verhinderen van de inwaartse beweging van natrium-ionen die depolarisatie initiëren, waardoor de zenuwbaan geen impulsen kan voortgeleiden. Het werkingsmechanisme van lokale anestetica is niet volledig bekend, maar een mogelijke verklaring is dat de vet-oplosbare base door de lipide-membraan gaat, de cel in. In de cel wordt een deel van het geneesmiddel weer geïoniseerd. Deze ionen komen in de natriumkanalen en verhinderen de influx van natriumionen en daarmee de impulsgeleiding.

Naast het lokale anestetische effect, heeft lidocaïne antibacteriële en antivirale eigenschappen in concentraties boven 0,5-2%, afhankelijk van de species. In concentraties van 1-4% induceert lidocaïne een concentratie-afhankelijke remming op de groei van een variëteit aan pathogenen die gewoonlijk in wondinfecties voorkomen, zoals *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Stafylococcus aureus*. Bij Gram-negatieve organismen is de grootste gevoeligheid aangetoond. In concentraties van 2-4% remt lidocaïne de groei van een aantal ziekenhuisisolaten van methicilline-resistente *S. aureus* en vancomycine-resistente enterococci.

Nadat Xylocaine zalf op de slijmvliezen en beschadigde huid is aangebracht, wordt lidocaïne geabsorbeerd. Bij aanbrengen op intacte huid is er geen werking. In het algemeen is de absorptiesnelheid na lokale toediening het grootst na intratracheale of bronchiale toediening. De werking op de slijmvliezen treedt in de regel in na 0,5-5 minuten (zie rubriek 4.2).

In vergelijking tot placebo wordt de pijn van tandheelkundige injecties significant verminderd met lidocaïne-zalf. Lidocaïne-zalf verhindert ook het optreden van postoperatieve keelpijn als het voorafgaand aan de intubatie op de endotracheale tube wordt aangebracht. In gecontroleerde studies is effectiviteit als een postoperatief analgeticum aangetoond in tandheelkunde, oor-keelheelkunde en na besnijdenis.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

De snelheid en mate van absorptie van lidocaïne na lokale toediening op slijmvliezen is afhankelijk van de concentratie en de totale toegediende dosering, de plaats van toediening en de duur van de toediening. In het algemeen is de absorptiesnelheid na lokale toediening het grootst na intratracheale of bronchiale toediening. Dergelijke toedieningen kunnen daarom tot snel stijgende of excessief hoge plasmaconcentraties leiden, met een toegenomen kans op toxische symptomen, als convulsies. Lidocaïne wordt eveneens snel geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal, alhoewel weinig van het middel in de circulatie terecht komt vanwege het first-pass effect in de lever.

#### Distributie

De gemiddelde veneuze piekplasmaconcentratie van lidocaïne bedroeg 0,45 (bereik van 0,2-0,9) µg/ml na inbrengen van een, met gemiddeld 1,26 g (bereik van 0,49-2,45 g) Xylocaine 50 mg/g Zalf, ingesmeerde endotracheale tube. Piekplasmaconcentraties werden gewoonlijk binnen 15 minuten waargenomen. De plasmaconcentratie nam met gemiddeld 0,22 µg/ml toe bij een dosisverhoging met 1 g zalf.

De plasma-eiwitbinding van lidocaïne is afhankelijk van de geneesmiddelconcentratie en de gebonden fractie neemt af met een toename van de concentratie. In concentraties van 1-4 µg vrije base per ml, is 60-80% van

lidocaïne aan eiwit gebonden. De binding is eveneens afhankelijk van de plasmaconcentratie van het alfa-1-glycoproteïnezuur (AAG). Bij neonaten zijn de AAG-spiegels laag, en de vrije, biologisch actieve, fractie van lidocaine is relatief hoog bij neonaten.

Lidocaïne passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta, waarschijnlijk ten gevolge van passieve diffusie.

#### Metabolisme

Lidocaïne wordt voornamelijk via het levermetabolisme geëlimineerd. Bij de mens wordt het voornamelijk gemetaboliseerd door middel van N-dealkylering tot monoethylglycinexylidide (MEGX), gevolgd door hydrolyse tot 2,6-xylidine en hydroxylering tot 4-hydroxy-2,6-xylidine. MEGX kan ook verder gemetaboliseerd worden door middel van N-dealkylering tot glycinexlidue (GX). De farmacologisch/toxische werking van MEGX en GX zijn vergelijkbaar met, maar minder sterk dan die van lidocaïne. GX heeft een langere halfwaardetijd (ongeveer 10 uur) dan lidocaïne en het kan accumuleren bij langdurige toediening.

Ongeveer 90% van het toegediende lidocaïne wordt uitgescheiden in de vorm van verschillende metabolieten en minder dan 10% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Ongeveer 70-80% van de dosis wordt met de urine uitgescheiden in de vorm van de voornaamste metaboliet, een conjugaat van 4-hydroxy-2,6-xylidine.

#### Eliminatie

Bij gezonde volwassenen bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van een intraveneuze bolusinjectie lidocaïne 1,5-2 uur.

#### Farmacokinetiek in bijzondere patiëntengroepen

Gezien de hoge snelheid waarmee lidocaïne wordt gemetaboliseerd kan de kinetiek van lidocaïne worden beïnvloed door iedere toestand die effect heeft op de leverfunctie. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis kan de halfwaardetijd met een factor 2 of meer toenemen. Nierfunctiestoornissen hebben geen invloed op de farmacokinetiek van lidocaïne, maar kunnen wel aanleiding geven tot accumulatie van metabolieten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Ongewenste effecten in dierproeven werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Genotoxiciteitsstudies met lidocaïne leverden geen bewijs op voor een eventueel mutageen potentieel. In enkele genotoxiciteitstesten werd een zwak bewijs van activiteit van een metaboliet van lidocaïne, 2,6-xylidine (2,6-dimethylaniline), waargenomen. In toxicologische studies naar langdurig gebruik werd waargenomen dat de metaboliet 2,6-xylidine carcinogene effecten vertoont. Risicobeoordelingen die gebaseerd zijn op vergelijking van de berekende maximale blootstelling van de mens aan lidocaïne met tussenpozen toegediend, en blootstelling in preklinische studies, ondersteunen een brede veiligheidsmarge bij kortdurende klinische toepassing van Xylocaine 50 mg/g Zalf.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polyethyleenglycolzalf  
Polyethyleenglycol 3350  
Propyleenglycol (E490)  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Tube à 35 gram zalf.

De tube is van gecoat aluminium met een polypropylenen dop en is verpakt in een kartonnen doosje.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het beschermmembraan van de tubeopening kan met behulp van de dop geperforeerd worden. De tubeopening mag niet in contact komen met de huid.

De drager van het werkzaam bestanddeel is een in water oplosbare basis die bestaat uit propyleenglycol, polyethyleenglycol (carbowassen) en water. Door deze samenstelling kan de zalf gemakkelijk van de toedieningsplaats verwijderd worden en met water uit kleding worden gewassen.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus,  
Dublin 24, Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Xylocaine 50 mg/g Zalf is in het register ingeschreven onder RVG 01553.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 december 1988

Datum van laatste hernieuwing: 7 december 2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 13 juli 2017