

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lidocain PANPHARMA 20 mg/ml
Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Injektionslösung enthält: 20 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O
Jede Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Enthält ca. 0,9 mg Natrium und 10 mg Benzylalkohol pro ml.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung.
Der pH-Wert der Lösung beträgt 5,0–7,0.
Die Osmolalität der Lösung beträgt 260–320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lidocain PANPHARMA ist angezeigt zur lokalen und regionalen Nervenblockade.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lidocain PANPHARMA darf nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden. Vor der Injektion eines Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z. B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Eine intravenöse Injektion oder Infusion darf nur unter sorgfältiger Kreislaufüberwachung erfolgen. Alle Maßnahmen zur Beatmung, antikonvulsiven Therapie und Reanimation müssen vorhanden sein.

Dosierung

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erreicht wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung nur niedrig konzentrierte Lösungen von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O appliziert werden.

Erwachsene

Für die einzelnen Anwendungsarten gelten als Einzeldosen für Jugendliche über 15 Jahren und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße folgende Empfehlungen für die Anwendung von Lidocain PANPHARMA:

Oberflächenanästhesie	bis zu 300 mg	(15 ml)
Infiltration	bis zu 300 mg	(15 ml)
Infiltrations- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde	bis zu 200 mg	(10 ml)

periphere Nervenblockade	bis zu 300 mg	(15 ml)
--------------------------	---------------	---------

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O kann außer zur intravenösen Regionalanästhesie mit einem vasokonstriktorischem Zusatz, wie z. B. Epinephrin, zur Wirkungsverlängerung kombiniert werden; bewährt hat sich ein Epinephrinzusatz von 1:100000 bis 1:200000. Besonders im Bereich der Zahnheilkunde kann die Verwendung eines vasokonstriktorhaltigen Lokalanästhetikums bei Einsatz von kurz- bis mittellangwirkenden Substanzen unverzichtbar sein. Lidocainhydrochlorid 1 H₂O mit Epinephrinzusatz sollte nur für Anästhesien im Gesichtsbereich (Zahn, Mund, Kiefer) eingesetzt werden.

Bei Applikation in Gewebe, aus denen eine schnelle Resorption von Substanzen erfolgt, sollte eine Einzeldosierung von 300 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O ohne Vasokonstriktorzusatz oder 500 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O mit Vasokonstriktorzusatz nicht überschritten werden. Bei Kindern und älteren Patienten muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

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

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine verkürzte Wirkzeit der Lokalanästhetika beobachtet. Dies wird auf einen beschleunigten Transport des Lokalanästhetikums in die Blutbahn, durch Azidose und gesteigertes Herz-Zeit-Volumen zurückgeführt.

Leberfunktionsstörungen

Bei Lebererkrankungen ist die Toleranz gegen Säureamid-Lokalanästhetika herabgesetzt. Verantwortlich hierfür wird ein verminderter hepatischer Metabolismus gemacht sowie eine verringerte Proteinsynthese mit einer daraus resultierenden niedrigeren Plasmaproteinbindung von Lokalanästhetika. In diesen Fällen wird ebenfalls eine erniedrigte Dosis empfohlen.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. veränderter Plasmaeiweißbindung (z. B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Karzinomerkrankungen, Schwangerschaft) müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden.

Bei Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz oder klinisch relevanten Störungen der kardialen Erregungsbildung und -ausbreitung ist die Dosis zu reduzieren und eine stete Kontrolle der Funktionsparameter erforderlich, auch nach Wirkungsende des Lokalanästhetikums. Nichtsdestoweniger kann die lokale oder regionale Nervenblockade das anästhesiologische Verfahren der Wahl sein.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder sind Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen. Für die Anwendung zur Anästhesie bei Kindern sollten niedrig konzentrierte Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Lösungen (0,5%) gewählt werden.

Art der Anwendung

Lidocain PANPHARMA wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Anästhesieverfahren intradermal, subkutan oder intravenös angewendet.

4.3 Gegenanzeigen

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ, falls nicht eine schrittweise Testung unter optimalen Sicherheitsbedingungen durchgeführt wird,
- oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems,
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz (akutes Versagen der Herzleistung),
- bei kardiogenem oder hypovolämischem Schock,
- in der Geburtshilfe,
- bei Frühgeborenen oder Neugeborenen,
- zur Spinal- und Periduralanästhesie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Lidocain PANPHARMA ist erforderlich bei

- Nieren- oder Lebererkrankungen,
- Myasthenia gravis,
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet.

Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf eine gute Auffüllung des Kreislaufes zu achten. Bestehende Hypovolämien müssen behoben werden.

Ist eine Allergie gegen Lidocain bekannt, so muss mit einer Kreuzallergie gegen andere Säureamid-Lokalanästhetika gerechnet werden.

Bei Lösen der Blutsperrung im Rahmen der intravenösen Regionalanästhesie ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Daher sollte das Lokalanästhetikum fraktioniert abgelassen werden.

Bei der Anwendung in der Zahnheilkunde ist eine intravasale Fehlapplikation grundsätzlich zu vermeiden.

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

Bei Patienten mit zerebralem Anfallsleiden muss verstärkt auf die Manifestation zentralnervöser Symptome geachtet werden. Auch bei nicht hohen Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Dosen muss mit einer gesteigerten Krampfbereitschaft gerechnet werden. Beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom können allergische und toxische Reaktionen des Nervensystems auf Lokalanästhetika vermehrt auftreten.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- Bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (mehr als 25% der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution).
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen.
- In der Regel keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden (siehe Abschnitt 4.2).

- Korrekte Lagerung des Patienten beachten.
- Vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle 180°).
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (aufgrund verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit).
- Injektion langsam vornehmen.
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren.
- Allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beachten.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Ggf. sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), resp. aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Lidocain PANPHARMA durchgeführt werden. Gegebenenfalls ist die Antikoagulantientherapie zeitig genug abzusetzen.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor der geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Dieses Arzneimittel enthält 500 mg Benzylalkohol pro 50 ml Durchstechflasche, entsprechend 10 mg/ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gasping-Syndrom“) verbunden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt.

Dieses Arzneimittel soll nicht bei Neugeborenen (jünger als 4 Wochen) angewendet werden.

Dieses Arzneimittel soll bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche angewendet werden. Bei Kleinkindern besteht aufgrund von Akkumulation ein erhöhtes Risiko.

Da Benzylalkohol die Plazentaschranke passieren kann, sollte die Injektionslösung in der Schwangerschaft nur mit Vorsicht angewendet werden.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbe-

sondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Dieses Arzneimittel enthält ca. 44 mg Natrium pro 50 ml Durchstechflasche, entsprechend ca. 2,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Lidocain.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lidocain und **Secalealkaloiden** (wie z. B. **Ergotamin**) oder **Epinephrin** kann ein ausgeprägter Blutdruckabfall auftreten.

Vorsicht ist geboten beim Einsatz von **Sedativa**, die ebenfalls die Funktion des ZNS beeinflussen und die toxische Wirkung von Lokalanästhetika verändern können. Es besteht ein Antagonismus zwischen Lokalanästhetika einerseits und Sedativa und Hypnotika andererseits. Die beiden letztgenannten Arzneimittelgruppen heben die Krampfschwelle des ZNS an.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Aprindin** und Lidocain ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Therapie mit **Propranolol, Diltiazem und Verapamil**. Durch eine Abnahme der Clearance kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit mit Kumulationsgefahr.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung von Lidocain während der Schwangerschaft soll nur erfolgen, wenn es unbedingt erforderlich ist.

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. Präklinische Daten zur Sicherheit).

Lidocain ist in der Geburtshilfe nicht in Konzentrationen über 1% anzuwenden.

Lidocain passiert die Plazenta rasch. Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine Dämpfung des

ZNS und damit eine Senkung des Apgar-Score bewirken.

Die Anwendung von Lidocain bei der Parazervikalblockade kann zu einer Tachykardie oder Bradykardie des Fötus führen. Eine akzidentelle Injektion in die Subkutis des Fötus während einer Parazervikal- oder Perinealblockade kann zu Apnoe, Hypotonie und Krampfanfällen führen und stellt ein lebensbedrohendes Risiko für das Neugeborene dar.

Stillzeit

Lidocain geht in geringer Menge in die Muttermilch über. Eine Gefahr für den Säugling erscheint bei therapeutischen Dosen unwahrscheinlich.

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

Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung von Lidocain muss vom Arzt/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:	(≥ 1/10)
Häufig:	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich:	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten:	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten:	(< 1/10.000)
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Lidocain PANPHARMA entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 bis 10 µg Lidocain pro ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und das Herzkreislaufsystem.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Methämoglobinämie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen in Form von Urtikaria, Ödemen, Bronchospasmus Atemnotsyndroms und Kreislaufreaktionen

Herzkrankungen

Bei Plasmakonzentrationen, wie sie bei regelrechter Anwendung im Allgemeinen erreicht werden, wird der Blutdruck in der Regel nur geringgradig durch die positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung von Lidocain beeinflusst.

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

Chirurgische und medizinische Eingriffe
Häufigkeit nicht bekannt: Die Auslösung einer malignen Hyperthermie ist, wie bei anderen Lokalanästhetika, auch für Lidocainhydrochlorid 1 H₂O nicht auszuschließen. Im Allgemeinen wird jedoch der Einsatz von Lidocain bei Patienten mit maligner Hyperthermie für sicher gehalten, auch wenn über das Auftreten einer malignen Hyperthermie bei einem Patienten, der Lidocain zur Epiduralanästhesie erhalten hatte, berichtet wurde.

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

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Bei unsachgemäßer Anwendung einer zu großen Menge von Lidocain PANPHARMA verläuft die Intoxikation in zwei Phasen. Zunächst kommt es zu exzitatorischen zentralen und kardialen Symptomen: Erregung, Unruhe, Schwindel, akustische und visuelle Störungen, periorales Kribbeln, verwaschene Sprache, Nausea, Erbrechen, Zittern und Muskelzuckungen als Anzeichen eines Krampfanfalls. An kardiovaskulären Symptomen können Rhythmusstörungen, Tachykardie, Hypertension und eine Hautrötung auftreten. Bei fortschreitender Intoxikation kommt es zu einer Depression zentraler und kardialer Funktionen mit Koma, Atem- und Kreislaufstillstand. Erstes Symptom ist dabei häufig die Hypotension. Bei versehentlicher intravasaler Anwendung von Lidocain PANPHARMA können exzitatorische Symptome fehlen.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Zufuhr von Lidocain PANPHARMA sofort unterbrochen werden.

Die Applikation von Sauerstoff wird empfohlen. Die weitere Therapie erfolgt je nach Ausprägung der Intoxikation symptomatisch: Bei Krampfanfall ist die intravenöse Gabe von Diazepam angezeigt, bei Atem- und Kreislaufstillstand die allgemeinen Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- Bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z. B. 10 bis 20 Tropfen pro Minute einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glukoselösung 5 %).

Zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z. B. mit kristalloiden Lösungen).

- Bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 bis 1,0 mg i.v.) verabreicht.

Bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen der Reanimation durchzuführen.

- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz-wirkender Barbiturate (z. B. Thiopental-Natrium 25 bis 50 mg) oder mit Diazepam 5 bis 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen die obligate Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht.

Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet.

- Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide

ATC-Code: N01BB02

Die Base hemmt die Funktionen erregbarer Strukturen, wie sensorische, motorische und autonome Nervenfasern sowie die Erregungsleitung des Herzens. Lidocain hebt reversibel und örtlich begrenzt das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern auf. Nach der Schmerzempfindung wird in dieser fallenden Reihenfolge die Empfindung für Kälte bzw. Wärme, für Berührung und Druck herabgesetzt.

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

Lidocain setzt die Membranpermeabilität für Kationen, insbesondere für Natriumionen, in höheren Konzentrationen auch für Kaliumionen, herab. Dies führt konzentrationsabhängig zu einer verminderten Erregbarkeit der Nervenfasern, da der zur Ausbildung des Aktionspotentials notwendige, plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität verringert ist. Lidocain dringt vom Zellinneren in den geöffneten Na-Kanal der Zellmembran ein und blockiert durch Besetzung einer spezifischen Bindungsstelle dessen Leitfähigkeit. Eine direkte Wirkung des in die Zellmembran eingelagerten Lidocain ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung. Da Lidocain jedoch, um an seinen Wirkort zu gelangen, zunächst in die Zellen eindringen muss, ist die Wirkung vom PK₅₀-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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme wurde aufgrund des First-Pass-Effektes mit 35 % bestimmt.

Verteilung

Nach intravenöser Gabe verteilt sich die Substanz schnell in stark durchbluteten Organen (Herz, Leber, Lunge), gefolgt von einer Umverteilung in die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe.

Die Halbwertszeit der alpha-Verteilungsphase liegt bei 6 bis 9 Minuten.

Die Wirkdauer beträgt ca. 30 Minuten.

Nach intramuskulärer Injektion von 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (Interkostalblock) wurde C_{max} im Plasma mit 6,48 µg Lidocain/ml bestimmt. Die t_{max} nach intramuskulärer Applikation wurde zu 5 bis 15 min ermittelt, bei Dauerinfusion wird der Steady-state-Plasmaspiegel erst nach 6 h (Range 5 bis 7 h) erreicht. Therapeutische Wirkspiegel stellen sich aber bereits nach 15 bis 60 min ein. Im Vergleich hierzu lagen die C_{max}-Werte nach subkutaner Gabe bei 4,91 µg Lidocain/ml (Vaginalapplikation), bzw. bei 1,95 µg Lidocain/ml (Abdominalapplikation). In einer Studie mit 5 gesunden Probanden wurde 30 min nach maxillarbuccaler Infiltrationsanästhesie mit 36 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O in 2%iger Lösung ein C_{max}-Wert von durchschnittlich 0,31 µg Lidocain/ml erreicht. Bei Injektion in den Epiduralraum scheint die gemessene maximale Plasmakonzentration nicht linear abhängig von der applizierten Dosis zu sein. 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O führten hier zu C_{max}-Werten von 4,27 µg Lidocain/ml bzw. 2,65 µg Lidocain/ml.

Zum pharmakokinetischen Verhalten nach intrathekaler Applikation liegen keine Daten vor.

Das Verteilungsvolumen beträgt bei Gesunden 1,5 l/kg (range 1,3 bis 1,7 l/kg), ist bei Herzinsuffizienz erniedrigt auf 0,8 bis 1,0 l/kg und bei Leberinsuffizienz erhöht auf etwa 2,3 l/kg. Bei Neugeborenen liegt V_D bei 2,7 l/kg.

Lidocain und sein Metabolit Monoethylglycinyldid passieren langsam die Blut-Hirnschranke. Lidocain wird an alpha₁-saures Glycoprotein gebunden (60 bis 80 %).

Biotransformation

Lidocain wird in der Leber durch Monoxygenasen rasch metabolisiert. Haupttrichtung der Biotransformation sind die oxidative Entalkylierung, Ringhydroxylierung und Amidhydrolyse. Hydroxyderivate werden konjugiert. Insgesamt werden etwa 90 % der verabreichten Dosis zu 4-Hydroxy-2,6-xylylidin, 4-Hydroxy-2,6-xylydinglucuronid und in geringerem Maß zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinyldid und Glycinyldid metabolisiert, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit besonders bei länger dauernden Infusionen und bei Niereninsuffizienz kumulieren können. Bei

Lebererkrankungen kann die Metabolisierungsrate auf 10 bis 50 % des Normalwerts abfallen.

Elimination

Lidocain und seine Metaboliten werden renal eliminiert. Der Anteil an unveränderter Substanz beträgt etwa 5 bis 10 %.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,5 bis 2 h bei Erwachsenen bzw. 3 h bei Neugeborenen. Sie kann bei schwerer Herzinsuffizienz auf 4 bis 10 (bis 12) h, bei chronisch alkoholgeschädigter Leber auf 4,5 bis 6 h verlängert sein. Die Halbwertszeiten der beiden noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinylidid und Glycinylidid liegen bei 2 bzw. 10 h. Die Halbwertszeiten von Lidocain und Monoethylglycinylidid verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von Glycinylidid bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt. Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für Glycinylidid von etwa 10 h, für Lidocain von 2 bis 3 h gemessen. Bei wiederholter intravenöser Applikation von Lidocain besteht in den genannten Fällen die Gefahr einer Kumulation.

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist pH-abhängig und wird durch Ansäuern des Harns erhöht. Die Clearance liegt bei 0,95 l/min.

Schwangerschaft

Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Feten. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach epiduraler Applikation bei 0,5–0,7. Nach Infiltration des Perineums und paracervikaler Blockade wurden deutlich höhere Konzentrationen im Nabelschnurblut gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit von Lidocain beim Neugeborenen nach Epiduralanästhesie der Mutter beträgt ungefähr drei Stunden, nach Infiltration des Perineums und paracervikaler Blockade war Lidocain noch über 48 Stunden im Urin der Neugeborenen nachweisbar. Lidocain wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Es liegen zahlreiche Untersuchungen an unterschiedlichen Tierarten zur akuten Toxizität von Lidocain vor. Anzeichen einer Toxizität waren ZNS-Symptome. Dazu zählten auch Krampfanfälle mit tödlichem Ausgang. Die beim Menschen ermittelte toxische (kardiovaskuläre oder zentralnervöse Symptome, Krämpfe) Plasmakonzentration von Lidocain wird mit 5 µg/ml bis > 10 µg/ml Blutplasma angegeben.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mutagenitätsuntersuchungen mit Lidocain verliefen negativ. Dagegen gibt es Hinweise, dass ein bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen aus Lidocain entstehendes Stoffwechselprodukt, 2,6-Xylidin, mutagene Wirkungen haben könnte. Diese Hinweise ergeben sich aus in-vitro-Tests, in denen dieser Metabolit in sehr hohen, fast toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Darüber hinaus zeigte 2,6-Xylidin in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit

transplazentarer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre ein tumorigenes Potential. In diesem hochempfindlichen Testsystem wurden bei sehr hohen Dosierungen bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Etmoturbinalia) beobachtet. Da eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen nicht hinreichend sicher auszuschließen ist, sollte Lidocain nicht über längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Benzylalkohol
- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Lidocain ist mit alkalischen Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat-haltige Lösungen) inkompatibel und darf daher nicht mit diesen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung nach Anbruch maximal 28 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden. Abweichende Lagerungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare und farblose Lösung in Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit einem Füllvolumen von 50 ml.

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 50 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 25 Durchstechflaschen zu 50 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PANPHARMA GmbH
Bunsenstraße 4
22946 Trittau
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6625295.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.12.2003

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt