

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xylocitin®-loc 1 % 10 ml

Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle enthält 10 ml Injektionslösung.

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Injektionslösung.

pH-Wert: 5,5 bis 6,5; Osmolarität: 270–310 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 vorzunehmen.

Bei Applikation in Gewebe, aus denen eine schnelle Resorption von Wirkstoffen 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.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Für die einzelnen Anwendungsarten gelten als Einzeldosen für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße folgende Empfehlungen von verschiedenen konzentrierten, Lidocainhydrochlorid-1-H₂O-haltigen Injektionslösungen:

	Lidocainhydrochlorid 1 H ₂ O
Oberflächenanästhesie	bis zu 300 mg
Hautquaddeln pro Quaddel	bis zu 20 mg 0,5–1 %
Infiltration	bis zu 300 mg 0,5–2 %
Periphere Nervenblockade	bis zu 300 mg 1–2 %
Stellatum-Blockade	bis zu 100 mg 1 %
Grenzstrang-Blockade	bis zu 300 mg 1 %
Paravertebralanästhesie	bis zu 300 mg 1 %
Epiduralanästhesie (Periduralanästhesie)	bis zu 300 mg 0,5–2 %

Feldblock bis zu 500 mg
0,5–2 %

Intravenöse Regional-
anästhesie bis zu 300 mg
0,5 %

Für niedrigere Konzentrationen bei den entsprechenden Indikationen kann Xylocitin-loc 1 % 10 ml mit isotonomischer Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Bei der Epiduralanästhesie (Periduralanästhesie) ist altersabhängig zu dosieren.

Für den Lumbalbereich gelten folgende Richtwerte:

5-Jährige: 0,5 ml pro Segment
10-Jährige: 0,9 ml pro Segment
15-Jährige: 1,3 ml pro Segment
20-Jährige: 1,5 ml pro Segment
40-Jährige: 1,3 ml pro Segment
60-Jährige: 1,0 ml pro Segment
80-Jährige: 0,7 ml pro Segment.

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O kann außer zur intravenösen Regionalanästhesie mit einem vasokonstriktorischem Zusatz, wie z. B. Epinephrin, zur Wirkungsverlängerung kombiniert werden; bewährt hat sich ein Epinephrin-Zusatz von 1:100 000 bis 1:200 000. Besonders im Bereich der Zahnheilkunde kann die Verwendung eines Vasokonstriktorhaltigen Lokalanästhetikums bei Einsatz von kurz- bis mittellang wirkenden Wirkstoffen unverzichtbar sein. Lidocainhydrochlorid 1 H₂O mit Epinephrin-Zusatz sollte nur für Anästhesien im Gesichtsbereich (Zahn, Mund, Kiefer) eingesetzt werden.

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

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.

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 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.

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. Zur Erreichung von vollständigen motorischen Blockaden kann die Verwendung von höher konzentrierten Lidocainhydrochlorid-1-H₂O-Lösungen (1 %) erforderlich sein.

Ältere Menschen

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

Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Epiduralanästhesie (Periduralanästhesie) mit Xylocitin-loc 1 % 10 ml auftreten.

Art der Anwendung

Xylocitin-loc 1 % 10 ml wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Anästhesieverfahren intrakutan, subkutan, zur Regionalanästhesie intravenös oder zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie epidural (peridural) injiziert, in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration) oder in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Xylocitin-loc 1 % 10 ml sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

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

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- akut dekompensierte Herzinsuffizienz
- kardiogener oder hypovolämischer Schock
- in der Geburtshilfe.

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

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer

Blutgerinnungsprophylaxe siehe Abschnitt 4.4.

Hinweis:

Das Risiko postspinaler Kopfschmerzen, das bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren bei der Durchführung der Spinalanästhesie gegeben ist, lässt sich durch die Wahl geeigneter dünner Injektionskanülen deutlich senken.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Bei Lösen der Blutsperre im Rahmen der intravenösen Regionalanästhesie ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Daher sollte der Druck der Manschette fraktioniert abgelassen werden.

Xylocitin-loc 1 % 10 ml darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankungen
- Myasthenia gravis
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet
- älteren Patienten und Patienten mit einem schlechten Gesundheitsstatus
- Patienten mit partiellem oder komplettem Herzblock, da die Erregungsleitung durch Lokalanästhetika beeinträchtigt werden kann.

Xylocitin-loc 1 % 10 ml sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da Xylocitin-loc 1 % 10 ml möglicherweise eine Porphyrie auslösen kann. Bei allen Patienten mit Porphyrie sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf eine ausreichende Volumensubstitution zu achten. Bestehende Hypovolämien müssen behoben werden.

Ist eine Allergie gegen Lidocainhydrochlorid 1 H₂O bekannt, so muss mit einer Kreuzallergie gegen andere Säureamid-Lokalanästhetika gerechnet werden.

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

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)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (aufgrund verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Gegenanzeigen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Bestimmte Methoden in der Lokalanästhesie können mit einem vermehrten Auftreten von schweren unerwünschten Wirkungen verbunden sein:

- Zentrale Nervenblockaden können eine kardiovaskuläre Depression verursachen, besonders im Falle einer Hypovolämie.
- 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 Augenmuskelfehlfunktion. Zu den Hauptursachen der Fehlfunktion gehören Verletzungen und/oder lokale toxische Effekte an Muskeln und/oder Nerven. Der Schweregrad der 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 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. Xylocitin-loc 1 % 10 ml ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, wie z. B. Heparin), nicht-steroidalen 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. Gegebenenfalls 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 Xylocitin-loc 1 % 10 ml 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 nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor der geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Antiarrhythmika der Klasse III, z. B. Amiodaron, sollten die Patienten genau beobachtet und ggf. ein EKG aufgezeichnet werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können (siehe auch Abschnitt 4.5).

Xylocitin-loc 1 % 10 ml enthält Natrium Xylocitin-loc 1 % 10 ml enthält 26,8 mg Natrium pro Ampulle (10 ml Injektionslösung), entsprechend 1,34 % 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 Xylocitin-loc 1 % 10 ml.

Bei gleichzeitiger Gabe von Xylocitin-loc 1 % 10 ml und Secale-Alkaloiden (wie z. B. Ergotamin) oder Epinephrin können sowohl ein Blutdruckabfall als auch ein ausgeprägter Blutdruckanstieg 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 Lidocain und anderen Lokalanästhetika oder Arzneimitteln, die eine chemische Strukturähnlichkeit mit Lidocain aufweisen, z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie Mexiletin und Tocainid, ist eine Addition der Nebenwirkungen möglich. Es wurden keine Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Lidocain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) durchgeführt, jedoch ist auch hier Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Clearance von Lidocain herabsetzen (wie z. B. Cimetidin, Diltiazem, Verapamil oder Propranolol bzw. andere Betablocker), können dann potenziell toxische Plasmakonzentrationen hervorrufen, wenn Lidocain wiederholt in hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum angewendet wird. Daher sollten derartige Wechselwirkungen klinisch nicht relevant sein, wenn Lidocain kurzfristig in der empfohlenen Dosierung angewendet wird.

Die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Xylocitin-loc 1 % 10 ml 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 eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Lidocain passiert die Plazenta rasch. Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine Dämpfung des ZNS und damit eine Senkung des Apgar-Scores bewirken.

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

Stillzeit

Lidocain wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. 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 Xylocitin-loc 1 % 10 ml muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Xylocitin-loc 1 % 10 ml 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Methämoglobinämie

Gefäßkrankungen

Häufig: niedriger Blutdruck, Bluthochdruck

Selten: Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesien, Schwindel
 Gelegentlich: Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krämpfe, Kribbeln um den Mund, Taubheit der Zunge, akustische und visuelle Störungen, Zittern, Tinnitus, Sprachstörungen, Unterdrückung des ZNS)

Selten: Neuropathie, Verletzung der peripheren Nerven

Herzkrankungen

Häufig: Bradykardie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen in Form von Urtikaria, Ödem und Bronchospasmus, anaphylaktische Reaktionen/Schock (z. B. Atemnotsyndrom, Kreislaufreaktionen)

Erkrankungen der Atemwege

Selten: Atemdepression

Augenerkrankungen

Selten: Doppelsehen

Die sicherste Prophylaxe besteht in der genauen Einhaltung der empfohlenen Dosierung von Xylocitin-loc 1 % 10 ml, deren Wirkung unbedingt ärztlich überwacht werden muss (visueller und verbaler Patientenkontakt), sowie in sorgfältigem Aspirieren vor Injektion der Lösung.

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 Xylocitin-loc 1 % 10 ml beeinflusst.

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

Die Auslösung einer malignen Hyperthermie ist, wie bei anderen Lokalanästhetika, auch für Lidocainhydrochlorid 1 H₂O nicht auszuschließen. Im Allgemeinen wird jedoch der Einsatz von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O bei Patienten mit maligner Hyperthermie für sicher gehalten, auch wenn über das Auftreten einer malignen Hyperthermie bei einem Patienten, der Lidocainhydrochlorid 1 H₂O zur Epiduralanästhesie (Periduralanästhesie) 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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine unbeabsichtigte intravenöse Applikation kann sofort (innerhalb von Sekunden bis zu wenigen Minuten) systemische Reaktionen auslösen. Im Falle einer Überdosierung tritt die systemische Toxizität später auf (15 bis 60 Minuten nach Injektion), was auf den langsameren Anstieg der Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut zurückzuführen ist.

a) Symptome einer Überdosierung

Bei unsachgemäßer Anwendung einer zu großen Menge von Xylocitin-loc 1 % 10 ml 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 Vorzeichen 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 Xylocitin-loc 1 % 10 ml können exzitatorische Symptome fehlen. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

b) Behandlung einer akuten systemischen Toxizität

Sofortige Unterbrechung der Anwendung von Xylocitin-loc 1 % 10 ml.

Schwere neurologische Reaktionen (Krämpfe, Depression des ZNS) werden symptomatisch mit Sauerstoffbeatmung und Gabe von Antikonvulsiva behandelt. Kardiovaskuläre Symptome sollten symptomatisch behandelt werden.

Bei einem Herzkreislaufstillstand muss die sofortige kardiopulmonale Reanimation nach gültiger Leitlinie begonnen werden, wobei die Reanimationsbemühungen bei Lokalanästhetika-Intoxikationen gegebenenfalls über längere Zeit fortgesetzt werden müssen.

Lebenswichtig sind eine optimale Sauerstoffversorgung, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose. Bei schwerer Kreislaufdepression oder Kreislaufstillstand wird als unspezifisches Antidot die frühzeitige intravenöse Gabe einer Lipidlösung (20 %) empfohlen, ohne den Beginn der Reanimation zu verzögern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Amid-Typ
 ATC-Code: N01BB02

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ. 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 parasympatholytische 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 Aktionspotenzials notwendige plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität verringert ist. Lidocain dringt vom Zellinneren in den geöffneten Natrium-Kanal der Zellmembran ein und blockiert durch Besetzung einer spezifischen Bindungsstelle dessen Leitfähigkeit. Eine direkte Wirkung des in die Zellmembran eingelagerten Lidocains ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung. Da Lidocain jedoch, um an seinen Wirkort zu gelangen, zunächst in die Zellen eindringen muss, ist die Wirkung vom pK_a -Wert des Wirkstoffs 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.

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 Wirkdauer beträgt ca. 30 Minuten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach intramuskulärer Injektion von 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (Interkostalblock) wurde C_{max} im Plasma mit 6,48 μ g Lidocain/ml bestimmt.

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

ten von 4,27 μ g Lidocain/ml bzw. 2,65 μ g Lidocain/ml.

Zum pharmakokinetischen Verhalten nach intrathekaler Applikation liegen keine Daten vor.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme wurde aufgrund des First-pass-Effekts mit 35 % bestimmt.

Das Verteilungsvolumen beträgt bei Gesunden 1,5 l/kg (Bereich 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 das Verteilungsvolumen bei 2,7 l/kg.

Lidocain und sein Metabolit Monoethylglycinyloxylidid passieren langsam die Blut-Hirnschranke. Lidocain wird an α_1 -saures Glycoprotein gebunden (60 bis 80 %).

Lidocain wird in der Leber durch Monooxygenasen rasch metabolisiert. Haupttrichtung der Biotransformation sind die oxydative Entalkylierung, Ringhydroxylierung und Amidhydrolyse. Hydroxyderivate werden konjugiert. Insgesamt werden etwa 90 % der verabreichten Dosis zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin, 4-Hydroxy-2,6-xylidylglucuronid und in geringerem Maß zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinyloxylidid und Glycinyloxylidid 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 Normalwertes abfallen.

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 Stunden bei Erwachsenen bzw. 3 Stunden bei Neugeborenen. Sie kann bei schwerer Herzinsuffizienz auf 4 bis 10 (bis 12) Stunden, bei chronisch alkoholgeschädigter Leber auf 4,5 bis 6 Stunden verlängert sein. Die Halbwertszeiten der beiden noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinyloxylidid und Glycinyloxylidid liegen bei 2 bzw. 10 Stunden. Die Halbwertszeiten von Lidocain und Monoethylglycinyloxylidid verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von Glycinyloxylidid bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.

Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für Glycinyloxylidid von etwa 10 Stunden, für Lidocain von 2 bis 3 Stunden 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.

Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Fetus. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach epiduraler (periduraler) Applikation bei 0,5 bis 0,7. Nach Infiltration des Perineums und parazervikaler Blockade wurden deutlich höhere Konzentrationen im Nabelschnurblut gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit von Lidocain beim Neu-

geborenen nach Epiduralanästhesie (Periduralanästhesie) der Mutter beträgt ungefähr drei Stunden, nach Infiltration des Perineums und parazervikaler Blockade war Lidocain noch über 48 Stunden im Urin der Neugeborenen nachweisbar.

Lidocain wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 μ g/ml bis > 10 μ g/ml Blutplasma angegeben.

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, nahezu toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Darüber hinaus zeigte 2,6-Xylidin in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit transplazentärer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre ein tumorigenes Potenzial. In diesem hochempfindlichen Testsystem wurden bei sehr hohen Dosierungen bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalia) 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.

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

Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Xylocitin-loc 1 % 10 ml ist inkompatibel mit alkalischen Lösungen, wie Natriumhydrogencarbonat-haltigen Lösungen, sowie mit Amphotericin B, Methohexital, Phenytoin und Sulfadiazinen und darf daher nicht mit diesen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle aus farblosem Glas.

Packungen mit
5 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung,
10 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

43195.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

09. März 1999/24. Mai 2004

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

