

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Xylocain® 1 %
Injektionslösung

Xylocain® 2 %
Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Xylocain 1 %
1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Lidocainhydrochlorid (als Lidocainhydrochlorid 1 H₂O).

Xylocain 2 %
1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Lidocainhydrochlorid (als Lidocainhydrochlorid 1 H₂O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 mg/ml Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Xylocain 1 % ist bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr angezeigt zur lokalen und regionalen Nervenblockade.

Xylocain 2 % ist bei Erwachsenen angezeigt zur lokalen und regionalen Nervenblockade.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erreicht wird. Niedrige Dosierungen sollten für die Blockade kleinerer Nerven oder zum Erzielen einer schwächeren Anästhesie verwendet werden. Es ist zu beachten, dass das Applikationsvolumen sowohl das Ausmaß als auch die Verteilung der Anästhesie beeinflussen kann. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

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

Für die einzelnen Anwendungsarten werden folgende Einzeldosen von verschiedenen konzentrierten Lidocainhydrochlorid-haltigen Injektionslösungen empfohlen (die Angaben gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße):

Oberflächenanästhesie	bis zu bzw. bis zu	150 mg 300 mg	15 ml 15 ml	1 % 2 %
Hautquaddeln	pro Quaddel bis zu	20 mg	2 ml	1 %
Infiltration	bis zu	300 mg	15 ml	2 %
Infiltrations- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde	bis zu	300 mg	15 ml	2 %
periphere Nervenblockade	bis zu bzw. bis zu	150 mg 300 mg	15 ml 15 ml	1 % 2 %
Stellatum-Blockade	bis zu	100 mg	10 ml	1 %

Soweit die anzuwendende Menge von Xylocain das Volumen von 15 ml voraussichtlich überschreitet, ist eine konservierungsmittelfreie Lösung vorzuziehen, um die Applikation großer Mengen des Konservierungsmittels zu vermeiden.

Da Xylocain Konservierungsmittel (Methyl-4-hydroxybenzoat) enthält, darf es bei einer intrathekalen, intracisternalen oder einer intra- oder retrobulbären Injektion nicht angewendet werden.

Lidocainhydrochlorid kann mit einem vasokonstriktorischen Zusatz, wie z. B. Epinephrin, zur Wirkungsverlängerung kombiniert werden; bewährt hat sich ein Epinephrinzusatz 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 Substanzen unverzichtbar sein. Lidocainhydrochlorid mit Epinephrinzusatz sollte nur für Anästhesien im Gesichtsbereich (Zahn, Mund, Kiefer) eingesetzt werden.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. veränderter Plasmaeiweißbindung (z. B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Karzinomerkkrankungen, 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, auf eine Azidose und ein gesteigertes Herz-Zeit-Volumen zurückgeführt.

Bei Lebererkrankungen ist die Toleranz gegen Säureamid-Lokalanästhetika herabgesetzt. Hierfür wird ein verminderter hepatischer Metabolismus verantwortlich 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 Dosen von Lidocainhydrochlorid 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. Eine stete Kontrolle der Funktionsparameter ist auch nach Abklingen der lokalanästhetischen Wirkung erforderlich. Dennoch kann die lokale oder regionale Nervenblockade das anästhesiologische Verfahren der Wahl sein.

Für Kinder sind Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen. Es können bis zu 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Bei übergewichtigen Kindern ist oftmals eine graduelle Reduzierung der Dosis notwendig. Sie sollte auf dem Idealgewicht basieren.

Für eine Anwendung zur Anästhesie bei Kindern sollten niedrig konzentrierte Lidocainhydrochloridlösungen (0,5 %) gewählt werden. Zur Erreichung von vollständigen motorischen Blockaden kann die Verwendung von höher konzentrierten Lidocainhydrochloridlösungen (1 %) erforderlich sein.

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

Art und Dauer der Anwendung

Xylocain wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Anästhesieverfahren intrakutan oder subkutan injiziert, in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration) oder in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Xylocain 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 appliziert werden.

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

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

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

- Gebrauch eines sterilen Einmal-Injektionsbestecks
- Benutzen einer sterilen Nadel und Spritze für jede neue Entnahme aus der Flasche
- Verhinderung des Eintretens von verunreinigtem Material oder Flüssigkeiten in eine Mehrfachentnahmeflasche
- Niemals Kanülen in angebrochenen Lösungen belassen

Xylocain darf nicht re-sterilisiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Xylocain darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen

- Lokalanästhetika vom Säureamidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Methyl-4- und/oder Propyl-4-hydroxybenzoat (Methyl/Propylparaben) oder gegenüber deren Metabolit Para-Aminobenzoesäure (PAB). Lidocain-haltige Präparate, die Parabene enthalten, sollten bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Estertyp oder deren Metabolit PAB vermieden werden.

Außerdem darf Xylocain nicht angewendet werden:

- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems,
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz,
- bei kardiogenem oder hypovolämischem Schock,
- in der Geburtshilfe

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

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

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.

Xylocain darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankung,
- 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.

Xylocain sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da Xylocain 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 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 Intoxikationssymptome 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) einen intravenösen Zugang für eine Infusion legen (Volumensubstitution).
- Die Dosierung so niedrig wie möglich wählen.
- Zur zusätzlichen Verwendung eines Vasokonstriktors siehe 4.2.
- Die korrekte Lagerung des Patienten beachten.
- Vor der Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle).
- Vorsicht bei einer Injektion in infizierte Bereiche (aufgrund verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit).
- Die Injektion langsam vornehmen.
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren.
- Prämedikation vor größeren Regionalanästhesien nicht vergessen! (In der Prämedikation sollte - besonders wenn größere Mengen des Lokalanästhetikums injiziert werden müssen - ein kurz wirksames Sedativum, z. B. Diazepam, enthalten sein). Die Bereitstellung von Atropin ist bei allen Lokalanästhesien erforderlich.

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

- Zentrale Nervenblockaden können eine kardiovaskuläre Depression verursachen, besonders im Falle einer 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, wie bei allen Lokalanästhetika, die niedrigste erforderliche Konzentration und Dosis genommen werden. Vasokonstriktoren und andere Zusätze können Gewebereaktionen verstärken und sollten deshalb nur bei einer entsprechenden Indikation verwendet werden.
- Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die post-operativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bei der Mehrheit der berichteten Fälle war das Schultergelenk betroffen. Xylocain ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzen, 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. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive die 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 Xylocain durchgeführt werden. Gegebenenfalls ist die Antikoagulanzen-therapie zeitig genug abzusetzen.

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

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 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Xylocain und Secale-Alkaloiden (wie z. B. Ergotamin) oder Epinephrin können sowohl ein Blutdruckabfall als auch ein ausgeprägter Blutdruckanstieg auftreten.

Vorsicht ist geboten bei 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 Medikamentengruppen heben die Krampfschwelle des ZNS an.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lidocain und anderen Lokalanästhetika oder Arzneistoffen, 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 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 Xylocain verlängert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 auch 5.3).

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

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 Xylocain 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 Xylocain entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamidtyp. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 bis 10 Mikrogramm 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Gefäßerkrankungen

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

Herzerkrankungen

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 Xylocain, deren Wirkung unbedingt ärztlich überwacht werden muss (visueller und verbaler Patientenkontakt), sowie in sorgfältigem Aspirieren vor Injektion der Lösung.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Xylocain 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 Xylocain können exzitatorische Symptome fehlen. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

b) Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Zufuhr von Xylocain 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 sind die allgemeinen Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation durchzuführen.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum

ATC-Klassifizierung: N01B B02

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamidtyp. 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 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 pK_a-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.

Lokalanästhetika können auch andere erregbare Membranen beeinflussen, z. B. am Herzen und im ZNS. Falls zu große Mengen in die systemische Zirkulation gelangen, können dort toxische Effekte auftreten, die hauptsächlich das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System betreffen (siehe auch 4.9). Die ZNS-Toxizität tritt im Allgemeinen früher ein, da im Vergleich zur kardiovaskulären Toxizität geringere Plasmaspiegel notwendig sind.

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.

Der Wirkungseintritt und die Dauer (ca. 30 Minuten) der lokalanästhetischen Wirkung hängen sowohl von der Applikationsstelle als auch der Dosierung ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Halbwertszeit der alpha-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 Mikrogramm 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 Mikrogramm Lidocain/ml (Vaginalapplikation), bzw. bei 1,95 Mikrogramm Lidocain/ml (Abdominalapplikation). In einer Studie mit 5 gesunden Probanden wurde 30 Minuten nach maxillar-buccaler Infiltrationsanästhesie mit 36 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O in 2%iger Lösung ein C_{max}-Wert von durchschnittlich 0,31 Mikrogramm 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 Mikrogramm Lidocain/ml bzw. 2,65 Mikrogramm Lidocain/ml.

Zum pharmakokinetischen Verhalten nach intrathekalen Applikation liegen keine Daten vor.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme wurde aufgrund des First-pass-Effektes 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 VD bei 2,7 l/kg.

Lidocain und sein Metabolit Monoethylglycinoxylidid passieren langsam die Blut-Hirn-Schranke. Lidocain wird an alpha-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-xylidinglucuronid und in geringerem Maß zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinoxylidid und Glycinoxylidid 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.

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

Die terminale 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 Hauptmetaboliten von Lidocain sind Monoethylglycinoxylidid (MEGX), Glycinoxylidid (GX), 2,6-Xylidin und 4-Hydroxy-2,6-xylidin. Die N-Dealkylierung von MEGX erfolgt über CYP3A4 und CYP1A2. Der Metabolit 2,6-Xylidin wird durch CYP2A6 weiter zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin umgewandelt. 70 % der applizierten Dosis werden als 4-Hydroxy-2,6-xylidin im Urin ausgeschieden, während nur 3 % unverändert ausgeschieden werden. Die Halbwertszeiten der beiden noch wirksamen Metaboliten

MEGX und GX liegen bei 2 bzw. 10 Stunden. Die konvulsive Aktivität von MEGX ist vergleichbar zu Lidocain, während GX keine Krämpfe auslöst. Die Halbwertszeiten von Lidocain und MEGX verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von GX bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.

Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für GX 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/Minute bzw. 10,2 ml/Minute x kg beim Neugeborenen.

Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Feten. Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung im Fetus ist geringer als bei der Mutter, was beim Fetus zu geringeren Gesamtplasmakonzentrationen führt als bei der Mutter. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach epiduraler Applikation bei 0,5 - 0,7. Nach Infiltration des Perineums und parazervikaler 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 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 Mikrogramm/ml bis > 10 Mikrogramm/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, fast toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Es gibt derzeit keine Anhaltspunkte, dass auch die Ausgangssubstanz Lidocain selbst mutagen ist. Darüber hinaus zeigte 2,6-Xylidin in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit transplazentarer 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 (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.

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

In alkalischen Lösungen können Niederschläge auftreten, da Lidocain bei alkalischem pH-Wert schwer löslich ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Xylocain beträgt 3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 4 Tage bei Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht kann das Produkt nach erstmaligem Öffnen maximal 3 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Bei anderen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen trägt der Anwender die Verantwortung.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.

Darf nicht re-sterilisiert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Mehrfachentnahmeflaschen aus Glas mit Gummistopfen.

Packungsgrößen:

Xylocain 1 %

5 Flaschen je 50 ml Injektionslösung [N 2]

Klinikpackung mit 50 Flaschen je 50 ml Injektionslösung

Xylocain 2 %

1 Flasche zu 50 ml Injektionslösung [N 1]

Klinikpackung mit 50 Flaschen je 50 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummern

6077072.01.00

6077072.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.08.1999

Datum der Verlängerung der Zulassung: 29.05.2009

10. Stand der Information

Juli 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig