

Fachinformation

1. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xyloneural 1 % Ampullen
Xyloneural mite 0,5 % Ampullen
Xyloneural forte 2 % Ampullen
Injektionslösung
Lidocainhydrochlorid 1 H₂O

2. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Xyloneural 1 %

1 ml Injektionslösung enthält 10,7 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (= 10 mg/ml Lidocainhydrochlorid).

Xyloneural mite 0,5 %

1 ml Injektionslösung enthält 5,3 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (= 5 mg/ml Lidocainhydrochlorid).

Xyloneural forte 2 %

1 ml Injektionslösung enthält 21,3 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (= 20 mg/ml Lidocainhydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind im Abschnitt 6.1 vollständig aufgelistet.

3. **DARREICHUNGSFORM**

Klare, farblose Injektionslösung in Ampullen à 5 ml

4. **KLINISCHE ANGABEN**

4.1 **Anwendungsgebiete**

Lokale und regionale Nervenblockade zur Schmerztherapie.

4.2 **Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierungsempfehlungen

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.

Bei Applikation in Gewebe, aus denen eine schnelle Resorption von Substanzen erfolgt, sollte eine Einzeldosierung von 300 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O nicht überschritten werden.

Bei Kindern und älteren Patienten muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Allgemeine Dosierungsanleitung zu Lidocainhydrochlorid

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

Oberflächenanästhesie	bis zu 300 mg	unabhängig von der Darreichungsform
Infiltration	bis zu 300 mg	0,5 – 2 %
Infiltrations- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde	bis zu 300 mg	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 %
Periduralanästhesie	bis zu 300 mg	0,5 – 2 %
Feldblock	bis zu 500 mg	0,5 – 2 %
intravenöse Regionalanästhesie	bis zu 300 mg	0,5 %
Hautquaddeln intrakutan pro Quaddel	bis zu 4 mg	0,5 – 1 %

Bei der 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

Dosierung in besonderen Situationen und Umständen

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. veränderter Plasmaeiweißbindung (z.B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Karzinomerkrankungen, 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.

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ sind, falls nicht eine schrittweise Testung unter optimalen Sicherheitsbedingungen durchgeführt wird
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- akut dekompensierte Herzinsuffizienz (akutes Versagen der Herzleistung)
- kardiogener oder hypovolämischer Schock
- in der Geburtshilfe (gilt nur für 2%ige Injektionslösung)

Spezielle Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die 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 unter Abschnitt 4.4 Vorsichtsmaßnahmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist angezeigt

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

Kinder

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

Für die Anwendung zur Anästhesie bei Kindern sollten niedrig konzentrierte Lidocainhydrochlorid-Lösungen gewählt werden.

Ältere Menschen

Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Xyloneural auftreten.

Sonstige Bestandteile

Xyloneural enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

- Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf eine gute Auffüllung des Kreislaufes 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.
- 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 das Lokalanästhetikum fraktioniert abgelassen 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) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- 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 Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten

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.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, wie z.B. Heparin), Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) 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 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 Xyloneural 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel, die die Wirkung von Xyloneural beeinflussen

- Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Xyloneural.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Xyloneural und Secale-Alkaloiden (wie z.B. Ergotamin) oder Epinephrin kann ein ausgeprägter Blutdruckabfall 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 Aprindin und Xyloneural 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 Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Clearance kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit mit Kumulationsgefahr.
- Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen am kardiovaskulären 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.

Arzneimittel, die von Xyloneural in ihrer Wirkung beeinflusst werden

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien wird durch Xyloneural verlängert.

4.6 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 Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Präklinische Sicherheitsdaten in Abschnitt 5.3).

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

Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie mit Lidocain in der Geburtshilfe bei einer drohenden oder bereits bestehenden Blutung.

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

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

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 Xyloneural entscheidet der Arzt im Einzelfall, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Mögliche Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Xyloneural 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 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 Xyloneural 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 Periduralanästhesie erhalten hatte, berichtet wurde.

Gelegentlich werden allergische Reaktionen auf Xyloneural in Form von Urtikaria, Ödem, Bronchospasmus oder eines Atemnotsyndroms sowie Kreislaufreaktionen beschrieben.

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

Xyloneural wirkt in niedrigen toxischen Dosierungen als zentrales Nervenstimulanz, in hohen toxischen Bereichen kommt es zu Depression der zentralen Funktionen.

Die Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Intoxikation verläuft in 2 Phasen:

1. Stimulation
ZNS: Periorale Missempfindungen, Gefühl der tauben Zunge, Unruhe, Delirium, Krämpfe (tonisch-klonisch)
Kardiovaskulär: Herzfrequenz erhöht (beschleunigter Herzschlag), Blutdruck erhöht, Rötung der Haut
2. Depression
ZNS: Koma, Atemstillstand
Kardiovaskulär: Pulse nicht tastbar, Blässe, Herzstillstand

Patienten mit einer beginnenden Lokalanästhetika-Intoxikation fallen zunächst durch exzitatorische Symptome auf. Sie werden unruhig, klagen über Schwindel, akustische und visuelle Störungen sowie Kribbeln, vor allem an Zunge und Lippenbereich. Die Sprache ist verwaschen, Schüttelfrost und Muskelzuckungen sind Vorboten eines drohenden generalisierten Krampfanfalls.

Subkonvulsive Plasmaspiegel von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O führen oft auch zu Schläfrigkeit und Sedierung der Patienten. Die Krampfanfälle sind zuerst von klonisch-tonischer Form. Bei fortschreitender ZNS-Intoxikation kommt es zu einer zunehmenden Funktionsstörung des Hirnstammes mit den Symptomen Atemdepression und Koma bis hin zum Tod.

Ein Blutdruckabfall ist häufig das erste Zeichen eines toxischen Effekts auf das kardiovaskuläre System. Die Hypotension wird hauptsächlich durch eine Hemmung bzw. Blockade der kardialen Reizleitung verursacht. Die toxischen Wirkungen sind jedoch klinisch von relativ untergeordneter Bedeutung.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei Auftreten zentraler oder kardiovaskulärer Symptome einer Intoxikation sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Xyloneural
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus)
Die Sauerstofftherapie darf nicht bereits bei Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind.
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweiten

Diese Maßnahmen gelten auch für den Fall einer akzidentiellen, totalen Spinalanästhesie, deren erste Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme und Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen

- 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: Lokalanästhetikum vom Säureamid-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 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 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 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.

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 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 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 (Bereich 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 Periduralraum scheint die gemessene maximale Plasmakonzentration nicht linear abhängig von der applizierten Dosis zu sein. 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O führten hier zu $C_{\max}$ -Werten von 4,27 µg Lidocain/ml bzw. 2,65 µg 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 (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 Monoethylglycinxylylidid passieren langsam die Blut-Hirn-Schranke. 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 oxidative Entalkylierung, Ringhydroxilierung und Amidhydrolyse. Hydroxiderivate 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 Monoethylglycinxylylidid und Glycinxylylidid 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 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 Monoethylglycinxylylidid und Glycinxylylidid liegen bei 2 bzw. 10 h. Die Halbwertszeiten von Lidocain und Monoethylglycinxylylidid verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von Glycinxylylidid bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.

Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für Glycinxylylidid 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.

Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Feten. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach periduraler 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 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 µg/ml bis > 10 µg/ml Blutplasma angegeben.

Mutagenitätsuntersuchungen mit Lidocain verliefen negativ. Dagegen gibt es Hinweise, dass bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen, ein 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 (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

Xyloneural ist mit alkalischen Lösungen inkompatibel und darf nicht mit diesen gemischt verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Xyloneural ist im unversehrten Behältnis 3Jahre haltbar.

Haltbarkeit nach Anbruch

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- vor Licht geschützt

- nicht über 25 °C

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Xyloneural ist eine farblose Lösung. Sie ist in Glasampullen von jeweils 5 ml Inhalt abgefüllt.

Packungsgrößen:

Xyloneural 1 %

5 x 5 ml, 10 x 5 ml, 50 x 5 ml, 100 x 5 ml

KP: 1000 x 5 ml; 1500 x 5 ml; 2000 x 5 ml

Xyloneural mite 0,5 %

5 x 5 ml, 10 x 5 ml, 100 x 5 ml

KP: 1000 x 5 ml; 2000 x 5 ml

Xyloneural forte 2 %

5 x 5 ml; 10 x 5 ml

KP: 2000 x 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gebro Pharma GmbH

Bahnhofbichl 13

AT-6391 Fieberbrunn

8. ZULASSUNGSNUMMERN

6007226.00.00 Xyloneural 1 % Ampullen

6007226.01.00 Xyloneural mite 0,5 % Ampullen

6007226.02.00 Xyloneural forte 2 % Ampullen

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.09.2002

10. STAND DER INFORMATIONEN

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig