

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Licain® 10 mg/ml Injektionslösung Durchstechflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Eine Durchstechflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 0,5 g Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Eine Durchstechflasche mit 100 ml Injektionslösung enthält 1 g Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro 1 ml Injektionslösung.

Dieses Arzneimittel enthält 0,077 mmol Natrium pro 1 ml Injektionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lidocainhydrochlorid wird zur Infiltrationsanästhesie, zur intravenösen Regionalanästhesie, zur Nervenblockade und zur Epiduralanästhesie angewendet.

Licain® 10 mg/ml wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Lidocain sollte nur durch oder unter Aufsicht von in der Regionalanästhesie erfahrenen und mit der Durchführung von Wiederbelebungsmaßnahmen vertrauten Ärzten angewendet werden. Bei der Anwendung von Lokalanästhetika müssen Ausrüstungen zur Wiederbelebung verfügbar sein. Es sollte die niedrigste mögliche Dosis angewendet werden, die zur Erreichung der gewünschten Anästhesie erforderlich ist.

Bei Applikation in schnell resorbierendes Gewebe darf eine Einzeldosis von 300 mg Lidocainhydrochlorid ohne Zusatz eines Vasokonstriktors, oder 500 mg Lidocainhydrochlorid mit Zusatz eines Vasokonstriktors nicht überschritten werden.

Die Tabelle kann als Leitlinie für die Dosierung bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht von rund 70 kg dienen. Die Dosierung ist entsprechend dem Alter, Gewicht und der physischen Verfassung des Patienten anzupassen.

Art der Anwendung oder der Anästhesie	Empfohlene Dosis Lidocainhydrochlorid		
	Konzentration (mg/ml)	Volumen (ml)	Gesamtdosis (mg)
Infiltrationsanästhesie:			
Kleinere Eingriffe	10 mg/ml	2 – 10 ml	20 – 100 mg
Größere Eingriffe	10 mg/ml	10 – 20 ml	100 – 200 mg
Intravenöse Regionalanästhesie:			
Obere Extremität	10 mg/ml	10 – 20 ml	100 – 200 mg
Untere Extremität	10 mg/ml	20 ml	200 mg
Nervenblockade	10 mg/ml	2 – 20 ml	20 – 200 mg
Epiduralanästhesie:			
Lumbale Anästhesie	10 mg/ml	25 – 40 ml	250 – 400 mg
Thorakale Anästhesie	10 mg/ml	20 – 30 ml	200 – 300 mg
Sakralanästhesie – Operationen	10 mg/ml	40 ml	400 mg

Zur Verlängerung der Anästhesie kann Lidocain mit einem Vasokonstriktor, wie z. B. Epinephrin, gegeben werden. Bewährt hat sich die Zugabe von Epinephrin in einer Konzentration von 1 : 100 000 bis 1 : 200 000. Gerade im Bereich der Zahnheilkunde ist die Anwendung eines Vasokonstriktorhaltigen Lokalanästhetikums beim Einsatz kurz- bis mittelwirksamer Substanzen unverzichtbar. Lidocainhydrochlorid 1 H₂O mit zugesetztem Epinephrin sollte nur zur Anästhesie im Gesichtsbereich (Zahn, Mund, Kiefer) angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand ist die Dosis zu reduzieren. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Kindern unter 4 Jahren geboten. Die zu injizierende Menge richtet sich nach dem Alter und Gewicht des Kindes und der Größe des Eingriffs. Die Anästhesiemethode muss sorgfältig ausgewählt werden. Schmerzhafter Anästhesieverfahren sollten vermieden werden. Das Verhalten des Kindes während der Behandlung ist sorgfältig zu überwachen.

Die durchschnittliche Dosis für einen Eingriff beträgt 20 mg bis 30 mg Lidocainhydrochlorid. Die bei Kindern anzuwendende Lidocainhydrochlorid-Dosis in mg kann auch wie folgt berechnet werden: Gewicht des Kindes (in Kilogramm) × 1,33.

Zur Anästhesie bei Kindern sollte nur eine niedrige Stärke (0,5 %) des Lokalanästhetikums angewendet werden. Um eine vollständige Blockade zu erreichen, kann eine höhere Stärke (1 % w/v) erforderlich sein.

Die maximale Dosis von 5 mg Lidocainhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht darf nicht überschritten werden.

Bei Neugeborenen werden Lidocain-Injektionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Altersgruppe ist die optimale Lidocain-Serumkonzentration, die zur Vermeidung von toxischen Reaktionen wie Konvulsionen und Herzarrhythmien erforderlich ist, nicht bekannt.

Besondere Patientengruppen

- Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder bei Patienten mit eingeschränkter Proteinbindungskapazität (z. B. infolge von Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Krebs, Schwangerschaft) sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz muss die Dosis möglicherweise aufgrund der verringerten Clearance und verlängerten Halbwertszeit von Lidocain angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit Lebererkrankungen zeigen eine verringerte Toleranz

gegenüber Lokalanästhetika vom Amidtyp. Dies kann auf einen eingeschränkten Leberstoffwechsel und eine reduzierte Proteinsynthese zurückzuführen sein, dies führt zu einer niedrigeren Proteinbindungsrate des Lokalanästhetikums. In solchen Fällen ist eine Dosisreduktion ratsam.

- Bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz sollte die Dosis reduziert werden. Dennoch kann bei diesen Patienten eine lokale oder regionale Nervenblockade die Anästhesiemethode der Wahl sein.
- Während der Schwangerschaft muss die Dosis abhängig von der Art der Anästhesie möglicherweise reduziert werden. Regionalanästhesieblockaden, bei denen meist hohe Dosen erforderlich sind, sollten im ersten Trimenon vermieden werden. Für die Anwendung in Anästhesieblöcken, in denen kleinere Dosen verabreicht werden, muss die Dosis aufgrund der veränderten anatomischen und physiologischen Eigenschaften in der späten Schwangerschaft möglicherweise reduziert werden.

Art der Anwendung

Die Art der Anwendung von Lidocain ist vom jeweiligen Eingriff abhängig (Infiltrationsanästhesie, intravenöse Regionalanästhesie, Nervenblockade oder Epiduralanästhesie).

Lidocain wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Anästhesieverfahren intracutan, subcutan, zur Regionalanästhesie intravenös injiziert, in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration).

Lidocain sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zu einer erfolgreichen Durchführung des jeweiligen Anästhesieverfahrens angewendet werden.

Es können, bei Daueranwendung, nur niedrig konzentrierte Lösungen von Lidocainhydrochlorid angewendet werden.

Die Gesamtdosis sollte langsam oder in Fraktionen in steigenden Dosen injiziert werden, wobei die Vitalfunktionen des Patienten durch einen ständigen verbalen Kontakt streng zu überwachen sind. Eine versehentliche intravasale Injektion lässt sich anhand der spezifischen Toxizitätssymptome nachweisen. Bei toxischen Symptomen muss die Injektion sofort abgebrochen werden.

Lidocain kann intravenös, subkutan oder epidural injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Lidocain darf bei Patienten mit ausgeprägter Hypotonie oder bei kardiogenem oder hypovolämischem Schock nicht zur Epiduralanästhesie angewendet werden.
- Vollständiger Herzblock.

Darüber hinaus darf Lidocain nicht angewendet werden:

- Bei schweren Störungen des Erregungsleitungssystems des Herzens.
- In der Geburtshilfe.

Allgemeine und spezifische Vorsichtsmaßnahmen für die verschiedenen Lokal- und Regionalanästhesieverfahren müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Außer bei sehr geringfügigen Operationen müssen bei Eingriffen unter regionaler und lokaler Anästhesie stets Ausrüstungen zur Wiederbelebung verfügbar sein. Für die Durchführung großer Blockaden ist vor Injektion des Anästhetikums eine intravenöse Kanüle zu setzen. Wie alle Lokalanästhetika kann Lidocain akute toxische Wirkungen auf das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System haben, wenn bei der Anwendung hohe Konzentrationen im Blut entstehen; dies ist insbesondere nach unbeabsichtigter intravasaler Injektion der Fall.

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung der folgenden Patientengruppen geboten:

- ältere und allgemein geschwächte Patienten
- Patienten mit AV-Block II. und III. Grades, da Lokalanästhetika die myokardiale Erregungsleitung reduzieren können
- Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Bradykardie oder eingeschränkter Atemfunktion
- Patienten mit schwerer Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung
- Patienten mit Epilepsie
- Patienten mit Blutgerinnungsstörungen. Die Behandlung mit Antikoagulanzen (z. B. Heparin), NSAR oder Plasmaersatzmitteln erhöht die Blutungsneigung. Eine versehentliche Gefäßverletzung kann zu schweren Blutungen führen. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, ein Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Studien sollten auch bei Hochrisikopatienten im Falle einer niedrig dosierten Heparinprophylaxe (vorsorglich niedrig dosiertes Heparin-Antikoagulans) vor der Anwendung von Lidocain durchgeführt werden. Gegebenenfalls sollte eine gerinnungshemmende Therapie früh genug abgesetzt werden.
- drittes Schwangerschaftstrimester
- Myasthenia gravis

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) sollten die Patienten genau beobachtet und ein EKG in Betracht gezogen werden, da die kardialen Wirkungen von Lidocain und Antiarrhythmika der Klasse III additiv sein können (siehe Abschnitt 4.5).

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die postoperativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhielten, über Chondrolyse berichtet. Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Chondrolyse betraf das Schultergelenk. Aufgrund zahlreicher zusätzlicher Einflussfaktoren und von Widersprüchen in der wissenschaftlichen Literatur bezüglich des Wirkmechanismus konnte kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden. Lidocain ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Zentrale Nervenblockaden können, insbesondere bei bestehender Hypovolämie, kardiovaskuläre Depression verursachen. Daher ist eine Epiduralanästhesie bei Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Vor einer Lokalanästhesie ist unbedingt auf einen adäquaten Volumenersatz zu achten. Eine bestehende Hypovolämie muss korrigiert werden.

Wenn der Patient bekanntermaßen allergisch gegen Lidocainhydrochlorid 1 H₂O ist, muss damit gerechnet werden, dass er allergisch gegen andere Amid-Lokalanästhetika sein kann.

Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sind folgende Punkte zu beachten:

- Bei Hochrisikopatienten und bei Anwendung höherer Dosen (mehr als 25 % der maximalen Einzeldosis bei Gabe auf einer Einzeldosis) sollte eine intravenöse Infusion (Volumensubstitution) gegeben werden.
- Wählen Sie die Dosierung so niedrig wie möglich.
- Zur zusätzlichen Anwendung eines Vasokonstriktors, siehe Abschnitt 4.2.
- Stellen Sie sicher, dass der Patient richtig positioniert ist.
- Vor der Injektion vorsichtig auf zwei Ebenen aspirieren (Rotation der Kanüle).

- Führen Sie die Injektion langsam durch.
- Kontrollieren Sie den Blutdruck, Puls und die Pupillenweite.
- Vergessen Sie nicht die Prämedikation bevor größere Regionen anästhesiert werden (die Prämedikation sollte enthalten: ein kurz wirksames Beruhigungsmittel, z. B. Diazepam, gerade wenn große Mengen des Lokalanästhetikums injiziert werden müssen). Die Gabe von Atropin ist für alle Lokalanästhetika erforderlich.

Die Hauptursachen sind traumatische Nervenverletzungen und/oder lokale toxische Wirkungen auf die Muskeln und Nerven durch das injizierte Lokalanästhetikum. Der Schweregrad dieser 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 wirksame Dosis gewählt werden. Vasokonstriktoren und andere Zusatzstoffe können Gewebereaktionen verstärken und sollten daher nur bei einer geeigneten Indikation angewendet werden.

Eine versehentliche intravasale Injektion im Kopf- und Halsbereich kann selbst bei geringen Dosen zerebrale Symptome verursachen.

Retrobulbäre Injektionen können in seltenen Fällen in den kranialen Subarachnoidalraum gelangen und ernste/schwere Reaktionen wie einen kardiovaskulären Kollaps, Apnoe, Konvulsionen und vorübergehende Blindheit verursachen. Dies muss sofort diagnostiziert und behandelt werden. Bei retro- und peribulbären Injektionen von Lokalanästhetika besteht ein geringes Risiko einer anhaltenden Augenmuskelfehlfunktion. Zu den Hauptursachen gehören Verletzungen und/oder lokale toxische Effekte an Muskeln und/oder Nerven.

Bei Verabreichung der Injektion in entzündete oder infizierte Bereiche kann die Wirkung von Lokalanästhetika reduziert sein.

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

Lidocain hat sich bei Tieren als porphyrinogen erwiesen und darf bei Patienten mit akuter Porphyrie nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Bei allen Patienten mit Porphyrie sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Eine Epiduralanästhesie kann zu Hypotonie und Bradykardie führen. Dieses Risiko kann durch die intravenöse Gabe von kristalloiden oder kolloidalen Lösungen reduziert werden. Eine Hypotonie sollte sofort behandelt werden, z. B. mit 5 mg – 10 mg Ephedrin intravenös. Wenn nötig ist die Anwendung zu wiederholen.

Eine Parazervikalblockade kann beim Fetus manchmal Bradykardie oder Tachykardie auslösen. Eine sorgfältige Überwachung der fetalen Herzfrequenz ist notwendig (siehe Abschnitt 4.6).

Licain enthält Natrium

Licain 10 mg/ml Injektionslösung; 50 ml Durchstechflasche

Licain® 10 mg/ml Injektionslösung Durchstechflasche enthält 88,5 mg Natrium pro 50 ml Durchstechflasche, entsprechend 4,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Licain 10 mg/ml Injektionslösung; 100 ml Durchstechflasche

Licain® 10 mg/ml Injektionslösung Durchstechflasche enthält 177 mg Natrium pro 100 ml Durchstechflasche, entsprechend 8,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Licain enthält Benzylalkohol

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen („Gasping-Syndrom“) bei Neugeborenen und Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die den Metabolismus von Lidocain hemmen (z. B. Cimetidin, Diltiazem, Verapamil, Propranolol oder andere Betablocker), können zu potenziell toxischen Plasmakonzentrationen führen, wenn Lidocain über einen längeren Zeitraum wiederholt in hoher Dosierung angewendet wird. Solche Wechselwirkungen sind klinisch nicht relevant, wenn Lidocain kurzfristig in der empfohlenen Dosierung angewendet wird.

Vasokonstriktoren

Die lokalanästhetische Wirkung wird durch eine Kombination mit einem Vasokonstriktor, wie z. B. Epinephrin verlängert.

Alkaloide

Die gleichzeitige Gabe von Lidocain und Sekalalkaloiden (z. B. Ergotamin) oder Epinephrin kann sowohl zu einem starken Blutdruckabfall als auch zu einem deutlichen Blutdruckanstieg führen.

Sedativa, Hypnotika

Lidocain sollte Patienten, die Medikamente mit Beruhigungsmitteln erhalten, die auch die Funktion des ZNS beeinflussen und daher die Toxizität von Lidocain verändern können, mit der gebotenen Vorsicht verabreicht werden. Es kann eine additive Wirkung zwischen der lokalanästhetischen Wirkung und Sedativa oder Hypnotika geben. Die beiden letztgenannten Wirkstoffgruppen erhöhen die Krampfschwelle des ZNS.

Klasse I Antiarrhythmika

Lidocain sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Antiarrhythmika der Klasse Ib erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da die toxischen Wirkungen additiv sind.

Wenn Lidocain mit anderen Antiarrhythmika wie Betarezeptorenblockern oder Calciumkanalblockern kombiniert wird, kann die hemmende Wirkung auf die atrioventrikuläre und intraventrikuläre Überleitung und auf die Kontraktilität verstärkt werden.

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Lidocain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, es ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wird durch Lidocain verlängert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung von Lidocain während der Schwangerschaft sollte nur erfolgen, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Lidocain bei Schwangeren vor. Daten zu einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerer geben keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkungen von Lidocain.

Lidocain passiert die Plazenta schnell (siehe Abschnitt 5.2). Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine Dämpfung des ZNS und damit eine Senkung des Apgar-Scores bewirken. Es kann vernünftigerweise angenommen werden, dass Lidocain bereits bei einer großen Zahl von Schwangeren und gebärfähigen Frauen angewendet wurde. Spezifische Störungen im Reproduktionsprozess, wie zum Beispiel eine erhöhte Häufigkeit von Missbildungen oder ein direkter oder indirekter Einfluss auf den Fetus, wurden bisher nicht berichtet. Die Risiken für Menschen sind jedoch noch nicht vollständig untersucht.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Für die kurzfristige Anwendung während Schwangerschaft ergibt die Beurteilung, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Eine Parazervikal- oder Pudendus-Blockade mit Lidocain erhöht das Risiko, dass beim Fetus Reaktionen wie Bradykardie/Tachykardie auftreten. Die Herzfrequenz des Fetus muss daher sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Stillzeit

Lidocain geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei der Anwendung in den empfohlenen Dosen sind Auswirkungen auf den Säugling unwahrscheinlich. Während der Behandlung mit Lidocain kann daher weiter gestillt werden.

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

Abhängig von der Dosis und der Art der Anwendung kann Lidocain vorübergehende Auswirkungen auf die motorischen Funktionen und die Koordination haben, welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie diese Aktivitäten unterlassen sollten, bis die normale Funktion wieder voll hergestellt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Durch das Arzneimittel verursachte Nebenwirkungen sind schwer von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade (z. B. Hypotonie, Bradykardie) und von Zuständen zu unterscheiden, die direkt (z. B. Nervenverletzung) oder indirekt durch den Nadelstich verursacht sind.

Die möglichen Nebenwirkungen nach Verabreichung von Lidocain als Lokalanästhetikum sind weitgehend die gleichen wie bei anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp. Systemische Nebenwirkungen sind bei Plasmakonzentrationen von Lidocain über 5 – 10 mg/l zu erwarten. Sie manifestieren sich sowohl in Form von ZNS-Symptomen als auch kardiovaskulären Symptomen (siehe Abschnitt 4.9).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)	Selten ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen, Urtikaria, Hautausschlag, Angioödem, in schwereren Fällen anaphylaktischer Schock, z. B. Atemnotsyndrom, Kreislaufreaktion), Bronchospasmus
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie, Schwindelgefühl	Symptome von ZNS-Toxizität (Konvulsionen, circumorale Parästhesie, Taubheitsgefühl der Zunge, Sehstörungen, Bewusstlosigkeit, Tremor, Hyperakusis, Benommenheit, Tinnitus, Dysarthrie)	periphere Nervenverletzungen, Arachnoiditis
Augenerkrankungen				Doppeltsehen
Herzkrankungen		Bradykardie		Herzstillstand, Herzarrhythmien
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		

Die sicherste Prophylaxe ist die strikte Einhaltung der empfohlenen Lidocain-Dosierung, deren Wirkung ärztlich überwacht werden muss (visueller und verbaler Patientenkontakt) und ein sorgfältiges Absaugen vor Injektion der Lösung.

Bei Plasmakonzentrationen, wie sie im Allgemeinen bei regelmäßiger Anwendung erreicht werden, wird der Blutdruck durch die positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung von Lidocain meist nur geringfügig beeinflusst.

Ein Abfall des Blutdrucks kann das erste Anzeichen einer relativen Überdosierung im Hinblick auf kardiotoxische Wirkungen sein.

Die Auslösung einer malignen Hyperthermie kann, wie bei anderen Lokalanästhetika, auch bei Lidocain nicht ausgeschlossen werden. Im Allgemeinen gilt die Anwendung von Lidocain bei Patienten mit maligner Hyperthermie jedoch als sicher, obwohl bei einem Patienten, der Lidocain zur Epiduralanästhesie erhielt, über das Auftreten einer malignen Hyperthermie berichtet wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Bei einer unbeabsichtigten intravasalen Injektion von Lokalanästhetika können sofort (innerhalb von Sekunden bis zu einigen Minuten) systemische Toxizitätsreaktionen auftreten. Im Falle einer Überdosierung treten die Anzeichen einer systemischen Toxizität erst später (15 – 60 Minuten nach der Injektion) auf, da die Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut langsamer ansteigt (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen von systemischer Toxizität auftreten, muss die Injektion sofort unterbrochen werden.

Toxizität:

Orale Anwendung: Bei Dosen von weniger als 50 mg scheint bei Kleinkindern kein Risiko zu bestehen. Die Einnahme von 75 mg bewirkte bei einem 2-jährigen Kind eine leichte Intoxikation, die Einnahme von 100 mg führte bei einem 5-monatigen Kind zu einer schweren Intoxikation, die Einnahme von 300 mg + 300 mg innerhalb von 4 Stunden führte bei einem 3½-jährigen Kind zu einer schweren bis sehr schweren Intoxikation, die Einnahme von 400 – 500 mg führte bei einem 2-jährigen Kind und die Einnahme von 1 g über 12 Stunden bei einem 1-jährigen Kind zu sehr schwerer Intoxikation. 600 mg bewirkte bei einem Erwachsenen eine leichte Intoxikation, die Einnahme von 2 g führte bei einem Erwachsenen zu einer mittelschweren Intoxikation.

Parenterale Anwendung: Die intravenöse Gabe von 50 mg führte bei einem Kind von 1 Monat zu einer sehr schweren Intoxikation. Die Infiltration von 200 – 400 mg führte bei einem Erwachsenen zu einer schweren Intoxikation, die intravenöse Gabe von 500 mg führte bei einem 80-Jährigen und die Gabe von 1 g bei Erwachsenen zu sehr schweren Intoxikationen.

Topische Anwendung: Die Anwendung von 8,6 – 17,2 mg/kg auf Brandwunden der Haut führte bei Kleinkindern zu schwerer Intoxikation.

a) Symptome

Zunächst ZNS-Exzitation, später von ZNS-Depression. Bei hohen Dosen können die ersten Symptome schnell auftretende Krampfanfälle, Agitiertheit, Schwindel, Sehstörungen, periorale Parästhesie, Übelkeit und Erbrechen sein. Später folgen Ataxie, Hörstörungen, Euphorie, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Blässe, Schwitzen, Tremor, Muskelzucken, Krampfanfälle, Koma, Apnoe. Verschiedene Formen von Arrhythmien, insbesondere Bradyarrhythmien, bei hoher Dosierung aber auch ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Bluthochdruck, Erythem, QRS-Verbreiterung und AV-Block. Herzinsuffizienz und Hypotonie (seltene Fälle von Methämoglobinämie wurden beschrieben).

b) Sofortmaßnahmen und Gegenmittel

Behandlung:

Aktivkohle bei oraler Überdosierung. (Ein Herbeiführen von Erbrechen kann, aufgrund der Anästhesie der Schleimhaut und des Risikos für Krampfanfälle in der frühen Phase, gefährlich sein. Falls eine Magenspülung erforderlich ist, sollte diese über einen ventrikulären Schlauch nach endotrachealer Intubation durchgeführt werden.)

Bei den ersten Anzeichen einer Überdosierung sind sofortige Schritte zur Aufrechterhaltung von Kreislauf und Atmung und zur Behandlung von Krampfanfällen zu ergreifen.

Die Atemwege des Patienten müssen freigehalten und Sauerstoff verabreicht werden; bei Bedarf ist eine assistierte Beatmung einzuleiten. Ein Absinken des Kreislaufs wird durch die intravenöse Verabreichung von Flüssigkeiten, Dobutamin sowie bei Bedarf Noradrenalin (initial 0,05 µg/kg/min, bei Bedarf mit einer Erhöhung um 0,05 µg/kg/min alle 10 Minuten), die in schweren Fällen durch eine hämodynamische Überwachung gesteuert wird, behandelt. Zudem kann Ephedrin angewendet werden.

Je nach Schweregrad der Vergiftung erfolgt die weitere Behandlung symptomatisch. Krampfanfälle können durch intravenöse Anwendung von Diazepam oder Thiopental-Natrium kontrolliert werden; dabei ist zu beachten, dass Antikonvulsiva auch eine Atem- und Kreislaufdämpfung bewirken können.

Bradykardie wird mit Atropin behandelt. Im Falle eines Herzstillstands können Wiederbelebungsmaßnahmen für einige Stunden angezeigt sein.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert.

Eine Dialysebehandlung ist bei der Behandlung einer akuten Überdosierung von Lidocain von vernachlässigbarem Wert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide, ATC-Code: N01BB02.

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp. Die Base hemmt die Funktionen erregbarer Strukturen, wie sensorischer, motorischer und vegetativer Nervenfasern sowie die Erregungsleitung des Herzens. Lidocain hemmt reversibel die Reizleitung in empfindlichen Nervenfasern im Applikationsbereich. Die Reihenfolge des Verlusts der Nervenfunktion ist wie folgt: Schmerz, Temperatur, Berührung und Druck.

Der Wirkmechanismus beruht auf einer Herabsetzung der Durchlässigkeit der Neuronenmembran gegenüber Natriumionen. Dadurch wird die Depolarisationsgeschwindigkeit herabgesetzt und die Erregungsschwelle erhöht und es entsteht ein reversibles lokales Taubheitsgefühl. Lidocain hat eine antiarrhythmische Wirkung. Es zeigt auch eine schwache antihistaminerge und parasympatholytische Wirkung. Im Gegensatz zu den meisten anderen Lokalanästhetika hat Lidocain keine gefäßerweiternde Wirkung.

Je nach Konzentration kann es zu einer verminderten Erregbarkeit der Nervenfasern kommen, da die für die Entstehung des Aktionspotentials notwendige plötzliche Erhöhung der Natriumpermeabilität reduziert wird. Lidocain dringt aus dem Zellinneren in den offenen Na-Kanal der Zellmembran ein und blockiert durch Besetzung einer Zelle.

Eine direkte Wirkung des in die Zellmembran aufgenommenen Lidocains ist dagegen von untergeordneter Bedeutung. Da Lidocain jedoch erst in die Zellen eindringen muss, um an seinen Wirkort zu gelangen, hängt die Wirkung vom pK_a-Wert der Substanz und vom pH-Wert der

Umgebung ab (d. h. vom Anteil an ungeladener Base, die besser als die Kationen in der Zelle die lipophile Nervenmembran durchdringen kann). Im entzündeten Gewebe wird die Wirkung durch den dort vorhandenen sauren pH-Wert reduziert.

Es wird zur lokalen Betäubung durch Nervenblockade an verschiedenen Stellen des Körpers sowie zur Kontrolle von Herzrhythmusstörungen angewendet. Es hemmt den zur Auslösung und Weiterleitung von Impulsen erforderlichen Ionenrückfluss und stabilisiert so die Neuronenmembran. Neben der Blockade der Leitung entlang der Nervenaxone des peripheren Nervensystems hat Lidocain eine wesentliche Wirkung auf das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System. Nach der Resorption kann Lidocain eine ZNS-Stimulation mit anschließender ZNS-Depression bewirken. Im Herz-Kreislauf-System wirkt es hauptsächlich auf das Myokard, wo es die elektrische Erregbarkeit, Leitungsgeschwindigkeit und Kontraktionskraft reduzieren kann. Es hat einen schnellen Wirkungseintritt (etwa eine Minute nach intravenöser Injektion) und breitet sich rasch im umliegenden Gewebe aus.

Die Wirkungsdauer beträgt ca. 10 bis 20 Minuten nach intravenöser Injektion.

Beginn und Dauer der lokalanästhetischen Wirkung sind sowohl vom Applikationsort als auch von der Dosierung abhängig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorptionsrate ist abhängig von Dosis, Art der Anwendung und Perfusion an der Injektionsstelle. Interkostalblockaden führen zu den höchsten Plasmakonzentrationen (ca. 1,5 µg/ml je injizierten 100 mg), während subkutane Injektionen im Bauchbereich die geringsten Plasmakonzentrationen ergeben (ca. 0,5 µg/ml je injizierten 100 mg). Das Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt 91 Liter und die Plasmaproteinbindung (hauptsächlich an saures Alpha-1-Glykoprotein) beträgt 65 %.

Die Resorption aus dem Epiduralraum ist vollständig und zweiphasig mit Halbwertszeiten der beiden Phasen von 9,3 Minuten bzw. 82 Minuten. Die langsame Resorption ist der zeitlich limitierende Faktor bei der Eliminierung von Lidocain; dies erklärt, warum die Elimination nach epiduraler Injektion langsamer erfolgt als nach intravenöser.

Die $C_{\max}$ -Werte nach subkutaner Verabreichung betrugen 4,91 µg Lidocain/ml (vaginale Anwendung) oder 1,95 µg Lidocain/ml (abdominale Anwendung). In einer Studie mit 5 gesunden Probanden wurde eine $C_{\max}$ von durchschnittlich 0,31 µg Lidocain/ml 30 Minuten nach einer Anästhesie mit bukkaler Oberkieferinfiltration mit 36 mg Lidocain in 2%iger Lösung erreicht. Bei Injektion in den Epiduralraum scheint die gemessene maximale Plasmakonzentration nicht linear von der applizierten Dosis abzuhängen. Hier führten 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O zu $C_{\max}$ -Werten von 4,27 µg Lidocain/ml bzw. 2,65 µg Lidocain/ml.

Es liegen keine Daten zum pharmakokinetischen Verhalten nach intrathekalen Verabreichung vor.

Die Bioverfügbarkeit nach Gabe wurde aufgrund des First-Pass-Effekts mit 35 % bestimmt.

Das Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Personen 1,5 l/kg (Bereich 1,3 bis 1,7 l/kg), bei Herzinsuffizienz ist es auf 0,8 bis 1,0 l/kg reduziert und bei Leberversagen auf etwa 2,3 l/kg erhöht. Bei Neugeborenen beträgt V_D bei 2,7 l/kg.

Lidocain und sein Metabolit Monoethylglycinoxylidid passieren langsam die Blut-Hirn-Schranke. Lidocain bindet zu etwa 60 bis 80 % an das Plasmaprotein saures Alpha-1-Glykoprotein.

Lidocain wird in der Leber schnell durch Monooxygenasen metabolisiert. Biotransformation sind oxidative Dealkylierung, Ringhydroxylierung und Amidhydrolyse. Hydroxyderivate sind konjugiert. Insgesamt werden etwa 90 % der verabreichten Menge zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin, 4-Hydroxy-2,6-xylidin, Glucuronid und in geringerem Maße zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinoxylid und Glycinoxylid verstoffwechselt, die aufgrund ihrer längeren Lebensdauer besonders bei längerdauernden Infusionen und bei Niereninsuffizienz kumulieren können. Bei einer Lebererkrankung kann die Stoffwechselrate auf 10 bis 50 % des Normalwertes abfallen.

Die Elimination von Lidocain erfolgt hauptsächlich durch Metabolisierung. Dealkylierung zu Monoethylglycinoxylid (MEGX) erfolgt hauptsächlich über CYP1A2 und CYP3A4. MEGX wird zu 2,6-Xylidin und Glycinoxylid (GX) metabolisiert. 2,6-Xylidin wird von CYP2A6 weiter zu 4-Hydroxy-2,6-Xylidin umgewandelt, das der Hauptmetabolit im Urin (80 %) ist und als Konjugat ausgeschieden wird. Die konvulsive Aktivität von MEGX ist vergleichbar mit der von Lidocain, während GX keine konvulsive Aktivität besitzt. Die Plasmakonzentrationen von MEGX scheinen ähnlich wie die der Ausgangssubstanz zu sein. Die Eliminationsgeschwindigkeit von Lidocain und MEGX nach intravenöser Bolusinjektion beträgt ca. 1,5 bis 2 Stunden bzw. 2,5 Stunden.

Die Halbwertszeit von Lidocain und MEGX ist bei Patienten mit Myokardinfarkt verlängert, ebenso wie die Halbwertszeit von GX bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.

Die Ausscheidungsrate ist pH-abhängig und wird durch Ansäuerung des Urins erhöht. Die Clearance beträgt 0,95 l/min oder 10,2 ml/min × kg beim Neugeborenen.

Aufgrund der raschen Metabolisierung in der Leber kann jede Veränderung der Leberfunktion die Kinetik von Lidocain beeinflussen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Halbwertszeit mehr als doppelt so lang sein. Eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Kinetik nicht, kann jedoch die Akkumulation von Metaboliten erhöhen.

Lidocain passiert die Plazentaschranke und die Konzentration von ungebundenem Lidocain ist bei der Mutter und beim Fetus gleich hoch. Aufgrund des geringeren Grades an Proteinbindung ist die Gesamtplasmakonzentration beim Fetus jedoch niedriger. Das Verhältnis von fetaler zu mütterlicher Serumkonzentration beträgt nach epiduraler Applikation 0,5 – 0,7. Nach Perineuminfiltration und parazervikaler Blockade wurden signifikant höhere Konzentrationen im Nabelschnurblut gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit von Lidocain beträgt beim Neugeborenen nach Periduralanästhesie der Mutter etwa drei Stunden, nach Infiltration des Perineums und parazervikaler Blockade war Lidocain noch mehr als 48 Stunden im Urin des Neugeborenen nachweisbar. Lidocain wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Aufgrund der raschen Metabolisierung in der Leber kann die Pharmakokinetik von Lidocain durch Erkrankungen, die die Leberfunktion beeinflussen, verändert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Halbwertszeit um den Faktor 2 oder mehr verlängert sein.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Lidocain nicht, kann jedoch zur Akkumulation seiner Metaboliten führen.

Bei Neugeborenen ist die Konzentration von saurem Alpha-1-Glykoprotein gering und die Proteinbindung kann reduziert sein. Da die Konzentration des freien Wirkstoffs höher sein kann, wird die Anwendung von Lidocain bei Neugeborenen nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten können durch die verringerte Herzleistung und/oder die geringere Leberdurchblutung die Eliminationshalbwertszeit verlängert und das Verteilungsvolumen erhöht sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen bestand die nach Gabe hoher Lidocaindosen beobachtete Toxizität in Wirkungen auf das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System.

Die toxische Plasmakonzentration von Lidocain wird mit 5 µg/ml bis > 10 µg/ml Blutplasma angegeben.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen von Lidocain beim Kaninchen für subkutane Dosen von 25 mg/kg nachgewiesen. In Dosen unterhalb des maternal toxischen Bereichs hat Lidocain keine Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen von Ratten. Eine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten durch Lidocain wurde nicht beobachtet. Lidocain passiert die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion.

Mutagenitätsstudien mit Lidocain waren negativ. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass ein Metabolit, 2,6-Xylidin, der bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen, aus Lidocain gebildet wird, mutagen wirken könnte. Diese Hinweise ergeben sich aus *In-vitro*-Tests, bei denen dieser Metabolit in sehr hohen, fast toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Es gibt derzeit keine Hinweise darauf, dass der Ausgangsstoff Lidocain selbst mutagen ist.

Lidocain zeigte in *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätstests kein genotoxisches Potenzial. Ein Metabolit von Lidocain, 2,6-Xylidin, zeigte Hinweise auf eine genotoxische Aktivität.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Lidocain durchgeführt. Für 2,6-Xylidin wurde in präklinischen Toxizitätsstudien zur Untersuchung einer chronischen Exposition ein kanzerogenes Potenzial aufgezeigt. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. In diesem hochempfindlichen Testsystem wurden bei sehr hohen Dosen bösartige und gutartige Tumore insbesondere in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalia) beobachtet. Da eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, sollte Lidocain nicht über längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol,
Natriumchlorid,
Natriumhydroxid (E 524),
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses

Der Inhalt des Mehrfachentnahmebehältnisses (50 bzw. 100 ml) darf nur innerhalb von 4 Wochen nach Erstentnahme verwendet werden.

Hierfür bitte Datum der Erstentnahme auf dem Mehrfachentnahmebehältnis vermerken und die Kanüle nicht in der angebrochenen Durchstechflasche belassen!

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen zur Injektion verwenden!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Injektionslösung in Durchstechflaschen

Durchstechflaschen zu 50 ml:

1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
50 Durchstechflaschen

Durchstechflasche zu 100 ml:

1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
50 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertreiber

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

6461648.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung :

14. Dezember 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung : 27. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

02.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig