

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryligency 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektionslösung enthält 20 mg Lidocainhydrochlorid.

Jede 5-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Lidocainhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält Natrium.

Jeder ml Injektionslösung enthält 2,0 mg, entsprechend 0,09 mmol Natrium.

Jede 5-ml-Fertigspritze enthält 10 mg, entsprechend 0,4 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klare und farblose Lösung

pH-Wert: 5,0 bis 6,5

Osmolalität: 270 330 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung schwerer ventrikulärer Arrhythmien bei Erwachsenen, die nach Einschätzung des Arztes lebensbedrohlich sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Dosierung ist entsprechend dem individuellen Bedarf und der therapeutischen Wirkung anzupassen.

Bolus:

Die üblichen Sättigungsdosen betragen 50-100 mg oder 1-1,5 mg/kg Körpergewicht (KG) Ryligency als direkte intravenöse Injektion, entsprechend etwa 2,5-5 ml oder 0,05-0,075 ml/kg KG.

Die Injektionsgeschwindigkeit sollte 25-50 mg/min nicht überschreiten, entsprechend etwa 1,25-2,5 ml/min.

Wenn die therapeutische Wirkung der ersten Dosis innerhalb der ersten 5-10 Minuten nicht ausreichend ist, kann die Initialdosis ein- oder zweimal bis zu einer Höchstdosis von 200-300 mg innerhalb 1 Stunde wiederholt werden.

Die Tageshöchstdosis als Bolus beträgt 300 mg.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Patienten sollten überwacht werden, da eine Niereninsuffizienz aufgrund der Kumulation aktiver Metaboliten toxische Wirkungen hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Ryligency sollte mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion, Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herz- oder Leberinsuffizienz sollte die Dosis bis auf die Hälfte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten werden die Dosierungen auf der Grundlage von Alter und Körpergewicht des Patienten individuell berechnet. Die Dosierungen müssen unter Umständen angepasst werden, da Herzzeitvolumen und Leberdurchblutung mit fortschreitendem Alter abnehmen und die Clearance von Lidocain deshalb verringert sein kann (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Die Fertigspritze ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geeignet, da die Graduierung keine genaue Dosierung bei Kindern erlaubt.

Art der Anwendung

Ryligency sollte als langsame intravenöse Injektion verabreicht werden. Die Fertigspritze ist nicht zur Anwendung mit einer Spritzenpumpe geeignet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Lokalanästhetika vom Amid-Typ (z.B. Prilocain, Mepivacain und Bupivacain) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Erregungsleitungsstörungen (wie z.B. AV-Block Grad II III) ohne Versorgung mit einem Schrittmacher.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Überdosierung kann systemische toxische Wirkungen hervorrufen.

Während der Verabreichung von Lidocain sollte eine kontinuierliche Überwachung von EKG, Blutdruck, Bewusstseinslage und Atmung erfolgen. Insbesondere bei einer Dosisanpassung des Antiarrhythmikums ist eine sorgfältige kardiologische Überwachung erforderlich. Eine kardiologische Notfallausrüstung muss bereitstehen. Falls einer oder mehrere Parameter auf eine Verschlechterung der Herzfunktion hinweisen, muss die Therapie neu überdacht werden; dies kann auch das Absetzen von Lidocain bedeuten.

Ryligency sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Epilepsie: Patienten mit zerebralen Anfallsleiden müssen sehr engmaschig auf das Auftreten zentralnervöser Symptome überwacht werden. Auch niedrige Dosen Lidocain können die Krampfbereitschaft erhöhen.
- Hypovolämie
- Nieren- oder Leberinsuffizienz
- Myasthenia gravis
- Erregungsleitungsstörungen des Herzens
- Herzinsuffizienz
- Atemdepression
- schwerem Schock

Die für die Überwachung und für intensivmedizinische Notfallmaßnahmen nötige Ausrüstung und Arzneimittel sind bereitzuhalten.

Bei Azidose ist die Plasmaproteinbindung von Lidocain reduziert und die Konzentration von freiem Lidocain daher erhöht. Aus diesem Grund kann die Wirkung von Lidocain bei Azidose verstärkt sein.

Hypokaliämie, Hypoxie und Störungen des Säure-Basen-Haushalts müssen bei Patienten, die hohe Dosen von Antiarrhythmika benötigen, vor der Anwendung von Lidocain korrigiert werden.

Hinweis: Bei narkotisierten Patienten können zentralnervöse Störungen unbemerkt bleiben und unerwünschte kardiale Wirkungen ohne vorherige Warnsymptome plötzlich auftreten.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antiarrhythmika der Klasse I:

Die gleichzeitige Verabreichung von Lidocain und anderen Antiarrhythmika der Klasse I sollte vermieden werden, da das Risiko besteht, dass schwerwiegende unerwünschte kardiale Wirkungen auftreten.

Andere Antiarrhythmika

Wenn Lidocain mit anderen antiarrhythmisch wirkenden Arzneimitteln wie Betablockern oder Kalziumantagonisten kombiniert wird, kann der Hemmeffekt auf die atrioventrikuläre und intraventrikuläre Reizleitung und auf die Kontraktilität verstärkt werden.

Kombination mit anderen Lokalanästhetika

Die Kombination verschiedener Lokalanästhetika kann zu additiven Effekten auf das Herz-Kreislauf- und das zentrale Nervensystem führen.

Muskelrelaxanzien

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien (z.B. Suxamethonium) wird durch Lidocain verlängert.

Sedativa, Hypnotika

Bei Patienten, die mit Sedativa behandelt werden, welche auch die ZNS-Funktion beeinflussen und daher die Toxizität von Lidocain beeinflussen können, sollte Lidocain mit entsprechender Vorsicht angewendet werden. Es kann ein additiver Effekt zwischen der lokalanästhetischen Wirkung und Sedativa oder Hypnotika auftreten.

Inhalationsnarkotika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lidocain und Inhalationsnarkotika können sich die depressiven Wirkungen gegenseitig verstärken.

Arzneimittel, die die Krampfschwelle senken können

Da Lidocain selbst die Krampfschwelle senken kann, kann die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel, die die Krampfschwelle senken (z.B. Tramadol oder Bupropion), das Risiko für Krampfanfälle erhöhen.

Arzneimittel, die die Krampfschwelle erhöhen können

Gleichzeitig verabreichtes Diazepam erhöht die Schwelle, bei der Lidocain Krampfanfälle hervorruft. Dies muss bei der Überwachung der Patienten auf Anzeichen einer Toxizität von Lidocain beachtet werden.

Vasokonstriktoren:

Die lokalanästhetische Wirkung wird durch Kombination mit einem Vasokonstriktor, z.B. Adrenalin, verlängert. Wenn Lidocain als Antiarrhythmikum angewendet wird, kann die zusätzliche Behandlung mit Adrenalin oder Noradrenalin zur Verstärkung der unerwünschten kardialen Wirkungen führen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Lidocain wird hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren der hepatischen Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 sind, kann die Pharmakokinetik von Lidocain und daher auch seine Wirkung beeinflussen.

Inhibitoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2

Die gleichzeitige Anwendung von Lidocain und Inhibitoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2 kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Lidocain führen. Erhöhte Plasmaspiegel wurden z.B. angegeben für:

- Amiodaron (CYP3A4-Inhibitor): Amiodaron vermindert den Lebermetabolismus von Lidocain und führt so zum Risiko einer Erhöhung der Lidocain-Spiegel mit anschließender Zunahme der neurologischen und kardiovaskulären Toxizität. Eine klinische Überwachung, EKG-Kontrollen und auch eine Kontrolle der Plasmakonzentration von Lidocain sollten durchgeführt werden. Falls erforderlich, sollte die Dosierung von Lidocain während und nach der Therapie mit Amiodaron überwacht werden.
- Cimetidin (CYP3A4- und CYP1A2-Inhibitor): Cimetidin in Dosierungen von oder über 800 mg/Tag: Anstieg der Plasmakonzentration von Lidocain mit anschließender Zunahme der neurologischen und kardiovaskulären Toxizität. Eine klinische Überwachung, EKG-Kontrollen und auch eine Kontrolle der Plasmakonzentration von Lidocain sollten durchgeführt werden. Falls erforderlich, sollte die Dosierung von Lidocain während und nach der Therapie mit Cimetidin überwacht werden.
- Fluvoxamin (CYP3A4- und CYP1A2-Inhibitor): Erhöhung der Lidocain-Spiegel und daher erhöhtes Risiko einer neurologischen und kardiovaskulären Toxizität. Eine klinische Überwachung, EKG-Kontrollen und auch eine Kontrolle der Plasmakonzentration von Lidocain sollten durchgeführt werden. Falls erforderlich, sollte die Dosierung von Lidocain während und nach der Kombinationstherapie überwacht werden.
- Betablocker (außer Esmolol): Intravenöses Lidocain: Erhöhung der Lidocain-Spiegel mit anschließender Zunahme der neurologischen und kardiovaskulären Toxizität. Eine klinische Überwachung, EKG-Kontrollen und auch eine Kontrolle der Plasmakonzentration von Lidocain sollten durchgeführt werden. Falls erforderlich, sollte die Dosierung von Lidocain während und nach einer Therapie mit Betablockern überwacht werden.

- Andere bekannte CYP3A4-Inhibitoren: Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir), Macrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin), Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol).
- Andere bekannte CYP1A2-Inhibitoren: Ciprofloxacin

Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2

Wirkstoffe, die CYP3A4 und/oder CYP1A2, induzieren, wie z.B. Barbiturate (vor allem Phenobarbital), Carbamazepin, Phenytoin oder Primidon, beschleunigen die Plasma-Clearance von Lidocain und reduzieren daher die Wirksamkeit von Lidocain.

Andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die den Metabolismus, die Leberdurchblutung, das Herzzeitvolumen oder die periphere Verteilung von Lidocain verändern, können die Plasmaspiegel von Lidocain beeinflussen.

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie verursachen

Die elektrophysiologischen Wirkungen von Lidocain hängen stark von der extrazellulären Kaliumkonzentration ab und können durch eine Hypokaliämie fast vollständig blockiert werden. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine schwere Hypokaliämie verursachen können (z.B. Acetazolamid, Schleifen-Diuretika und Thiazide), sollte daher vermieden werden oder nur unter sorgfältiger Überwachung der Kaliumkonzentration im Serum erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Lidocain bei Schwangeren vor. Lidocain passiert die Placenta (siehe Abschnitt 5.2). Es kann vernünftigerweise angenommen werden, dass Lidocain bereits bei einer großen Zahl von Schwangeren und gebärfähigen Frauen angewendet wurde. Bisher wurde über keine spezifischen Störungen im Reproduktionsprozess berichtet, z.B. eine erhöhte Häufigkeit von Missbildungen oder direkte oder indirekte Auswirkungen auf den Fötus. Die Risiken beim Menschen sind jedoch noch nicht vollständig untersucht.

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

Bei der kurzfristigen Anwendung während der Schwangerschaft und Entbindung ist der Nutzen gegenüber den Risiken abzuwägen.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Lidocain auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Rylogency kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Deshalb muss der Arzt nach Anwendung von Lidocain entscheiden, ob der Patient in der Lage ist, aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen von Lidocain hängen von der Dosis, der Art der Anwendung und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten ab.

Bei Lidocain-Plasmakonzentrationen über 5-10 mg/l sind systemische Nebenwirkungen zu erwarten. Sie äußern sich sowohl als ZNS-Symptome wie auch als kardiovaskuläre Symptome.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt aufgelisteten Nebenwirkungen fallen in die folgenden Häufigkeitskategorien: 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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen bei der Anwendung von Lidocain als Antiarrhythmikum aufgelistet.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Methämoglobinämie
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen wie Urtikaria, Ödem, Bronchospasmus, Atemnot und Kreislaufsymptome bis hin zum anaphylaktischen Schock		
Psychiatrische Erkrankungen	Dysphorie	Verwirrtheit, Unruhe, Reizbarkeit, Euphorie, Halluzinationen und Depression				
Erkrankungen des Nervensystems		Somnolenz, Schwindel, Vertigo, Dysarthrie, Tinnitus, Zittern, Kribbeln und Taubheitsgefühl (Haut), verschwommenes Sehen		Muskelzucken bis hin zu generalisierten Konvulsionen, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma		
Herzerkrankungen				Bradykardie, AV-Block bis hin zum Herzstillstand	Ventrikuläre Tachykardie	
Gefäßerkrankungen				Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression oder sogar -stillstand		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie.					

Andere besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten kann die Inzidenz von Nebenwirkungen erhöht sein.

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

Je nach individueller Empfindlichkeit treten toxische Reaktionen ab einer Konzentration von etwa 5-10 mg Lidocain pro Liter im venösen Blut auf.

Die letale Plasmakonzentration beim Menschen liegt im Bereich von 6-33 mg Lidocain pro Liter.

Eine Überdosierung führt zu Anzeichen einer akuten Toxizität, die zu sehr schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen kann. Die toxischen Wirkungen von Lidocain hängen von der Höhe der Plasmakonzentration ab; je höher die Plasmakonzentration und je schneller ihr Anstieg, desto häufiger und schwerwiegender sind die toxischen Reaktionen. Solche toxischen Reaktionen betreffen das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System.

Symptome

Niedrige toxische Überdosierungen von Lidocain führen zu einer Stimulation des ZNS. Eine massive Überdosierung, die zu hohen toxischen Plasmakonzentrationen führt, verursacht eine Depression der zentralen Funktionen.

Die ZNS-Toxizität ist eine abgestufte Reaktion mit Symptomen und Anzeichen von ansteigendem Schweregrad.

Anfangs werden Symptome beobachtet wie: Schwindel, Vertigo, Erregung, Halluzination, Euphorie, Angst, Gähnen, Logorrhö, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesie der Lippen, Taubheitsgefühl an der Zunge, Tinnitus, Hör- und Sehstörungen, Dysarthrie.

Weitere subjektive zentralnervöse Symptome sind Desorientierung, gelegentliches Benommenheitsgefühl. Tachykardie, Hypertonie und Gesichtsrötung wurden ebenfalls angegeben.

Bei diesen Alarmzeichen ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich: Muskelzucken, Tremor, Schüttelfrost und generalisierte Krampfanfälle.

Bei Verabreichung sehr hoher Dosen: generalisierte ZNS-Depression, Atemdepression, Koma und Atemstillstand.

In schweren Fällen kann eine kardiovaskuläre Toxizität auftreten: Herzrhythmusstörungen (wie z.B. ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflimmern), nicht tastbarer Puls, Blässe, erhebliche Bradykardie, atrioventrikuläre Erregungsleitungsstörungen, Abnahme der kardialen Kontraktilität, Hypotonie und Herzstillstand.

Behandlung

Bei Anzeichen einer akuten Toxizität während der Anwendung von Ryligency ist die Verabreichung des Arzneimittels umgehend zu beenden. Da Lidocain auch als Lokalanästhetikum wirkt, sollte intravenöse Flüssigkeit gegeben werden, um eine Hypoxie und Azidose zu vermeiden, die die lokalanästhetische systemische Toxizität (LAST) verstärken und die Progression zu Herz-Kreislauf-Kollaps und Krampfanfällen begünstigen.

Eine Behandlung ist beim Auftreten von Konvulsionen und einer ZNS-Depression erforderlich, um die Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten, die Konvulsionen zu beenden und den Kreislauf zu unterstützen. Eine Beatmung mit reinem Sauerstoff über eine Maske sollte umgehend eingeleitet werden; manchmal reicht dies aus, um die Konvulsionen zu beenden. In jedem Fall sollte auch sichergestellt werden, dass die Atemwege frei sind.

Falls erforderlich, sollte sofort eine kardiopulmonale Wiederbelebung eingeleitet werden.

Falls die Krampfanfälle nicht aufhören, muss umgehend intravenös ein Antikonvulsivum wie Thiopental oder ein Benzodiazepin (Diazepam oder Midazolam) verabreicht werden. Die Verabreichung einer intravenösen Lipidemulsion sollte in Erwägung gezogen werden. Zur Sicherstellung einer Muskelrelaxation wird intravenöses Succinylcholin verwendet, sofern der Arzt eine endotracheale Intubation durchführen und einen vollständig paralysierten Patienten versorgen kann.

Nach Abklingen der Konvulsionen und bei ausreichender Lungenventilation ist gewöhnlich keine weitere Behandlung erforderlich. Im Fall einer Hypotonie sollte jedoch eine geeignete Behandlung mit einem intravenösen Vasopressor in Erwägung gezogen werden. Eine durch einen erhöhten Vagotonus verursachte Bradykardie sollte mit intravenös verabreichtem Atropin behandelt werden.

Patienten mit manifesten Anzeichen einer LAST sollten für mindestens 12 Stunden überwacht werden, da die kardiovaskuläre Depression anhalten oder nach der Behandlung erneut auftreten kann.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert.

Es gibt kein spezifisches Antidot.

Lidocain kann nicht mittels Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Klasse-Ib-Antiarrhythmika, ATC-Code: C01B B01

Lidocain ist ein Antiarrhythmikum der Klasse Ib nach der Klassifikation von Vaughan Williams.

Wirkmechanismus und Elektrophysiologie

Untersuchungen der Wirkungen von Lidocain in therapeutischen Konzentrationen auf die elektrophysiologischen Eigenschaften von Purkinje-Fasern von Säugetieren haben gezeigt, dass Lidocain die diastolische Phase-4-Depolarisation abschwächt, die Automatizität verringert und zu einer Abnahme oder keiner Änderung der Erregbarkeit und Membranreaktivität führt.

Die Dauer des Aktionspotenzials (ADP) und die effektive Refraktärzeit (ERP) der Purkinje-Fasern nehmen ab, während der ERP/ADP-Quotient zunimmt. Die Dauer des Aktionspotenzials und die effektive Refraktärzeit des ventrikulären Muskels nehmen ebenfalls ab. Die effektive Refraktärzeit des AV-Knotens kann zunehmen, abnehmen oder unverändert bleiben, während die effektive atriale Refraktärzeit unverändert bleibt. Lidocain erhöht die ventrikuläre Flimmerschwelle.

Es wurden keine signifikanten Interaktionen zwischen Lidocain und dem autonomen Nervensystem beschrieben; von daher hat Lidocain nur einen geringen oder keinen Einfluss auf den autonomen Tonus. Klinische Untersuchungen zur Elektrophysiologie mit Lidocain ergaben keine Änderung der

Erholungszeit des Sinusknotens oder der sinoatrialen Überleitungszeit. Die Überleitungszeit im AV-Knoten bleibt unverändert oder verkürzt sich und die His-Purkinje-Überleitungszeit wird nicht verändert. Normalerweise bewirkt Lidocain keine EKG-Veränderungen, das QT-Intervall kann jedoch manchmal geringfügig verkürzt sein.

In therapeutischen Dosen hat Lidocain bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Herzerkrankungen nur minimale hämodynamische Wirkungen. Es wurde gezeigt, dass Lidocain keine oder nur eine minimale Abnahme der ventrikulären Kontraktilität, des Herzzeitvolumens, des arteriellen Drucks oder der Herzfrequenz hervorruft.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die myokardialen Erregungs- und Flimmerschwellen sind erhöht.

Lidocain unterdrückt heterotope Schrittmacher und Aktionspotenziale, die von verzögerten Potenzialen ausgehen, und durch kreisende Erregung verursachte Tachyarrhythmien.

Die Natriumkanäle binden Lidocain bereitwilliger, wenn die Membran depolarisiert ist. Deshalb ist die antiarrhythmische Wirkung von Lidocain bei erhöhter Erregungsfrequenz besonders ausgeprägt.

Die Wirkung von Lidocain ist verstärkt, wenn das Ruhepotenzial weniger negativ ist, z.B. bei Hyperkaliämie und/oder Myokardischämie. In Situationen mit Hyperpolarisation, z.B. infolge einer Hypokaliämie, ist die Wirkung von Lidocain reduziert.

Es wurde gezeigt, dass Lidocain ventrikuläre Reentry-Arrhythmien in der späten myokardialen Phase eliminiert, indem es zu einer weiteren Depression und Blockade der Überleitung im Reentry-Pfad führt.

Die therapeutischen Plasmakonzentrationen sollten zwischen 1,5 und 5 Mikrogramm/ml liegen. Bei Konzentrationen über 5 Mikrogramm/ml sind toxische Wirkungen am ZNS und Herz-Kreislauf-System zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit beträgt nach intravenöser Verabreichung 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung kommt es zu einem schnellen Eintritt der therapeutischen Wirkung von Lidocain. Therapeutische Plasmakonzentrationen (1,5-5 Mikrogramm/ml) werden innerhalb von 1-2 min erreicht. Der Effekt einer Bolusinjektion hält 10-20 min an; um die therapeutische Wirkung von Lidocain aufrechtzuhalten, muss seine Verabreichung als intravenöse Infusion fortgeführt werden.

Nach einer Dauerinfusion und sofern keine Sättigungsdosis verabreicht wurde, wurde die Steady-State-Plasmakonzentration nicht früher als 5 Stunden (Bereich, 5-10 Stunden) nach Beginn der Infusion erreicht. Therapeutische Konzentrationen wurden jedoch bereits nach 30-60 min erreicht.

Verteilung

Lidocain zeigt eine zweiphasige Eliminationskinetik. Nach intravenöser Verabreichung verteilt sich der Wirkstoff zuerst schnell aus dem zentralen Kompartiment in stark durchblutete Gewebe und Organe (Alpha-Verteilungsphase). Auf diese Phase folgt eine Umverteilung in Skelettmuskeln und Fettgewebe. Die Halbwertszeit während der Alpha-Verteilungsphase beträgt etwa 4-8 Minuten. Die Verteilung in periphere Gewebe erfolgt innerhalb von 15 min.

Die Plasmaproteinbindung beträgt bei Erwachsenen etwa 60-80 %. Sie hängt von der Konzentration des Wirkstoffs sowie von der Konzentration von alpha-1-saurem Glykoprotein (AAG) ab. AAG ist ein Akutphaseprotein, das freies Lidocain bindet und z.B. nach Trauma, chirurgischen Eingriffen oder Verbrennungen je nach pathophysiologischem Zustand des Patienten erhöht sein kann. Im Gegensatz

dazu wurde gezeigt, dass die AAG-Konzentrationen bei Neugeborenen und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen niedrig sind, was zu einer deutlichen Abnahme der Plasmaproteinbindung von Lidocain führt.

Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 91 Liter. Das Verteilungsvolumen kann bei Patienten mit weiteren Erkrankungen verändert sein, z.B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz oder Niereninsuffizienz.

Biotransformation

Lidocain wird in der Leber schnell durch Monooxygenasen metabolisiert; dies erfolgt in erster Linie über oxidative N-Desalkylierung, Hydroxylierung am aromatischen Ring und Hydrolyse der Amidbindung. Hydroxyderivate werden konjugiert.

Insgesamt werden etwa 90 % der Lidocain-Dosis zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin, 4-Hydroxy-2,6-xylidinglucuronid und in geringerem Maß zu den aktiven Metaboliten Monoethylglycinoxylid (MEGX) und Glycinoxylid (GX) abgebaut.

Die letzteren Metaboliten können aufgrund ihrer im Vergleich zu Lidocain längeren Halbwertszeit bei länger dauernden Infusionen oder bei schwerer Niereninsuffizienz kumulieren. Bei Lebererkrankungen kann die Metabolisierungsrate auf 10 bis 50 % des Normalwerts abfallen.

Ergebnisse mit humanen Lebermikrosomen und rekombinanten humanen CYP-Isoformen zeigten, dass CYP1A2 und CYP3A4 die wichtigsten Isoenzyme sind, die an der N-Desethylierung von Lidocain beteiligt sind.

Elimination

Weniger als 10 % der Lidocain-Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden, der restliche Anteil wird in Form von Metaboliten eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Erwachsenen 1,5-2 Stunden und bei Neugeborenen etwa 3 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit kann bei schwerer Herzinsuffizienz (bis zu 4-12 Stunden) oder chronischer Lebererkrankung (bis zu 4,5-6 Stunden) verlängert sein.

Die Halbwertszeiten der aktiven Metaboliten Monoethylglycinoxylid (MEGX) und Glycinoxylid (GX) betragen 2-6 Stunden bzw. 10 Stunden. Da ihre Halbwertszeiten im Plasma länger sind als die von Lidocain, kann es bei längerdauernder Infusion zu einer Kumulation der Metaboliten, insbesondere von GX, kommen.

Die Eliminationsrate ist zudem pH-abhängig und kann durch Ansäuern des Harns erhöht werden. Die Plasma-Clearance liegt bei 0,95 ml/min.

Die Leberdurchblutung scheint die Geschwindigkeit des Metabolismus von Lidocain zu limitieren.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Plasma-Halbwertszeit von Lidocain scheint bei diesen Patienten unverändert zu sein, lediglich bei einer Infusion über 12 Stunden oder länger kam es zu einer gewissen Kumulation von GX. Diese Kumulation stand offenbar in Zusammenhang mit der langdauernden Verabreichung des Arzneimittels. Die Clearance von Lidocain war bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz fast halbiert und die Halbwertszeit von Lidocain war etwa doppelt so lang wie bei nierengesunden Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberdurchblutung, z.B. nach akutem Myokardinfarkt, bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz, Lebererkrankung oder chronischen Stauungsinsuffizienz kann die Plasma-Halbwertszeit von Lidocain und seiner Metaboliten verlängert sein und es sind signifikante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik und erforderliche Dosierung von Lidocain zu erwarten.

Ältere Patienten

Die Eliminationshalbwertszeit und das Verteilungsvolumen können bei älteren Patienten aufgrund des reduzierten Herzzeitvolumens und/oder der reduzierten Leberdurchblutung verlängert bzw. erhöht sein.

Schwangerschaft oder Stillzeit

Lidocain passiert die Placentaschranke durch einfache Diffusion und erreicht innerhalb weniger Minuten nach der Verabreichung den Fötus.

Der Fötus kann Lidocain metabolisieren. Die Spiegel im fetalen Blut betragen etwa 60 % der Konzentrationen im mütterlichen Blut. Aufgrund einer geringeren Plasmaproteinbindung im fetalen Blut beträgt die Konzentration von pharmakologisch aktivem freiem Lidocain etwa das 1,4-Fache der mütterlichen Konzentration.

Lidocain wird nur in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien bestand die nach Gabe hoher Lidocain-Dosen beobachtete Toxizität in Wirkungen auf das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System.

Lidocain zeigte in *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätstests kein genotoxisches Potenzial. Jedoch war für 2,6-Xylidin, einen Metaboliten von Lidocain, eine genotoxische Aktivität nachweisbar.

Es wurden keine Krebsstudien mit Lidocain durchgeführt. Für 2,6-Xylidin wurde in präklinischen toxikologischen Studien, in denen die chronische Exposition untersucht wurde, ein kanzerogenes Potenzial gezeigt. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Kaninchen in Dosen von 25 mg/kg s.c. embryotoxische oder fetotoxische Effekte von Lidocain festgestellt. In Dosen unterhalb des maternotoxischen Bereichs bei der Ratte hatte Lidocain keine Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der Jungtiere. Eine Beeinträchtigung der Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten durch Lidocain wurde nicht beobachtet.

Lidocain passiert die Placentaschranke durch einfache Diffusion (siehe Abschnitt 5.2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Salzsäure 36% (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Öffnen muss das Arzneimittel sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Fertigspritze bis zur Verwendung in der ungeöffneten Blisterpackung aufbewahren. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Fertigspritze aus Polypropylen, einzeln in einer Blisterpackung verpackt. Auf der Fertigspritze sind mittels eines selbstklebenden Etiketts Graduierungen von 0 bis 5 ml in Schritten von je 0,5 ml aufgebracht.

Faltschachtel mit 1 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gebrauchsanleitung:

Die Fertigspritze bitte sorgfältig wie folgt vorbereiten:

Die Fertigspritze ist nur zur Verwendung bei einem einzelnen Patienten bestimmt. Die Fertigspritze nach Gebrauch entsorgen. NICHT WIEDERVERWENDEN.

Der Inhalt der ungeöffneten und unbeschädigten Blisterpackung ist steril und darf bis zur Verwendung nicht geöffnet werden.

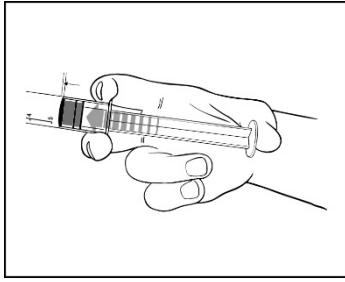
Das Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbungen geprüft werden. Nur klare und farblose Lösung frei von Schwebeteilchen oder Ausfällungen darf verwendet werden.

Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn der Originalitätsverschluss auf der Spritze beschädigt ist.

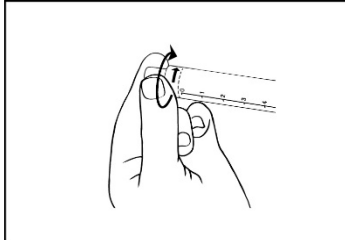
Die Außenfläche der Fertigspritze ist bis zum Öffnen der Blisterpackung steril.

Bei Handhabung unter aseptischen Bedingungen kann dieses Arzneimittel auf eine sterile Fläche platziert werden.

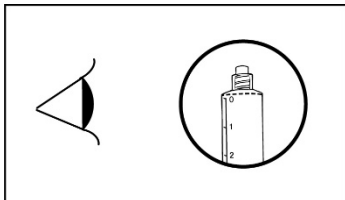
- 1) Die Fertigspritze aus der sterilen Blisterpackung entnehmen.



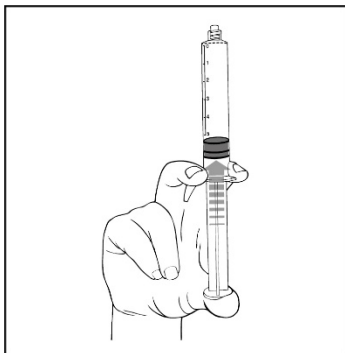
2) Auf den Kolben drücken, um den Stopfen zu lösen. Der Sterilisationsprozess kann zur Adhäsion des Stopfens an den Körper der Fertigspritze geführt haben.



3) Den Deckel abdrehen, um den Verschluss aufzubrechen. Die exponierte Luer-Verbindung nicht berühren, um eine Kontamination zu vermeiden.



4) Überprüfen, dass die Spitze des Verschlusses der Fertigspritze vollständig entfernt wurde. Falls dies nicht der Fall ist, den Deckel wieder aufsetzen und erneut abdrehen.



5) Durch vorsichtiges Drücken des Kolbens die Luft entfernen.

6) Die Fertigspritze an den intravenösen Zugang anschließen. Den Kolben langsam herunterdrücken, um das benötigte Volumen zu injizieren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankreich

Mitvertreib
AGUETTANT Deutschland GmbH
Hans-Böckler-Str. 24
40764 Langenfeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200301.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25/01/2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21/08/2023

10. STAND DER INFORMATION

10/2023