

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lidocain Aguettant 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Lidocainhydrochlorid (als Lidocainhydrochlorid 1 H₂O).
Jede 5-ml-Fertigspritze enthält 50 mg Lidocainhydrochlorid (als Lidocainhydrochlorid 1 H₂O).
Jede 10-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Lidocainhydrochlorid (als Lidocainhydrochlorid 1 H₂O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Injektionslösung enthält 2,8 mg (entsprechend 0,12 mmol) Natrium.
Jede 5-ml-Fertigspritze enthält 14 mg (entsprechend 0,6 mmol) Natrium.
Jede 10-ml-Fertigspritze enthält 28 mg (entsprechend 1,2 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare und farblose Lösung
pH-Wert: 5,0 bis 6,5
Osmolalität: 270–330 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lidocain Aguettant 10 mg/ml wird angewendet zur:

- Lokalanästhesie und peripheren Nervenblockade bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren,
- intravenösen Regionalanästhesie für die oberen Extremitäten bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lidocain Aguettant darf nur von Ärzten oder unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Anästhesie und der Reanimation angewendet werden. Bei der Anwendung von Anästhetika muss die Ausstattung zur Reanimation vorhanden sein.

Die Dosis ist dem Ansprechen des Patienten, dem Ort der Anwendung und der zu erwartenden Dauer des chirurgischen Eingriffs anzupassen.

Es sollte die niedrigste Konzentration und die geringste Dosis angewendet werden, die nötig ist, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

Erwachsene

- **Lokalanästhesie und periphere Nervenblockade (Anästhesie)**

Bei Infiltrationsanästhesie und peripheren Nervenblockaden beträgt die übliche Gesamtdosis Lidocain 3–5 mg/kg.

Die allgemein empfohlene maximale Gesamtdosis von Lidocain sollte 200 mg nicht überschreiten, je nach Eingriff und Patientenfaktoren können jedoch höhere Maximaldosen erforderlich sein. Das Volumen der angewendeten Lösung spielt eine Rolle bei der Größe des Ausbreitungsbereichs des Anästhetikums.

Bei intravenöser Anwendung zur Vorbeugung von durch Arzneimittel bei der Injektion verursachten Schmerzen sollte Lidocain vor dem schmerzhaften Eingriff in einer Dosis von 10 bis 40 mg als kurzer Bolus verabreicht werden. In diesem Fall entspricht die verabreichte Dosis einem Volumen von weniger als der Hälfte der 10-ml-Fertigspritze. Der Überschuss muss vor der Injektion aus der 10-ml-Fertigspritze entleert werden. Es sollten kleinere Spritzen in Betracht gezogen werden, die für die Verabreichung der empfohlenen Dosis besser geeignet sind.

- **Intravenöse Regionalanästhesie (IVRA) für die oberen Extremitäten**

Die übliche Gesamtdosis Lidocain beträgt 3 mg/kg.

Je nach Eingriff und Patientenfaktoren sollten 100-200 mg angewendet werden. Die maximale Einzeldosis sollte 200 mg und 3 mg/kg nicht überschreiten.

Diese Fertigspritze ist für IVRA der unteren Extremitäten nicht geeignet.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten wird die Dosis individuell je nach Alter und Gewicht des Patienten berechnet. Die Dosis muss möglicherweise angepasst werden, da Herzleistung und hepatische Durchblutung mit fortgeschrittenem Alter sinken, was auf eine verringerte Clearance von Lidocain hindeutet (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Patienten sollten überwacht werden, da eine Niereninsuffizienz aufgrund einer Akkumulation von aktiven Metaboliten toxische Wirkungen verursachen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Dosis muss möglicherweise aufgrund einer verringerten Clearance und einer erhöhten Halbwertszeit von Lidocain angepasst werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz muss die Dosis möglicherweise bis zur Hälfte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz muss die Dosis möglicherweise bis zur Hälfte reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere Bevölkerungsgruppen

Bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand oder verringerter Proteinbindungskapazität (zum Beispiel aufgrund von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Krebs, Schwangerschaft) muss die Dosis möglicherweise verringert werden.

Kinder und Jugendliche

- **Lokalanästhesie und periphere Nervenblockaden (Anästhesie)**

Kinder und Jugendliche (2-18 Jahre)

Bei Infiltrationsanästhesie und peripheren Nervenblockaden werden die Dosierungen individuell nach Alter, Körpergewicht und Art des Eingriffs berechnet.

Die übliche Dosierung für Kinder (2–11 Jahre) und Jugendliche (12–18 Jahre) beträgt 3–4 mg/kg Körpergewicht. Für die Berechnung ist bei übergewichtigen Kindern das durchschnittliche Altersgewicht zu berücksichtigen.

Die verabreichte Dosis kann einem Volumen von weniger als der Hälfte einer 10-ml-Fertigspritze entsprechen. Die erforderliche Dosis sollte berechnet werden und die überschüssige Dosis muss vor der Injektion in das Kind aus der 10-ml-Fertigspritze entleert werden. Für die in der Fertigspritze verbleibende Dosis werden langsame, schrittweise Injektionen empfohlen.

Das Verhalten des Kindes während der Behandlung muss sorgfältig überwacht werden.

Kinder unter 2 Jahren

Lidocain Aguettant sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen ist.

Bei intravenöser Anwendung zur Vorbeugung von Schmerzen, die durch Arzneimittel bei der Injektion hervorgerufen werden, ist die Dosierung für Jugendliche (12–18 Jahre) dieselbe wie für Erwachsene.

Lidocain Aguettant sollte aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer toxischen Reaktion bei Kindern unter 12 Jahren nicht intravenös angewendet werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

- **Intravenöse Regionalanästhesie (IVRA) für die oberen Extremitäten**

Lidocain Aguettant sollte aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer toxischen Reaktion bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Art der Anwendung

Die Art der Anwendung Verabreichung variiert je nach Verfahren.

Lidocain Aguettant kann durch intravenöse Injektion (intravenöse Anwendung) oder Infiltrationsinjektion (intradermale, subkutane, submuköse Anwendung) in die Umgebung von peripheren Nerven angewendet werden.

Lidocain Aguettant ist eine gebrauchsfertige Fertigspritze, die nicht mit einer elektronischen Spritzenpumpe angewendet werden darf.

Intravenöse Regionalanästhesie (IVRA)

Bei der Durchführung einer intravenösen Regionalanästhesie ist die richtige, auf die Extremitäten zugeschnittene Tourniquet-Technik von entscheidender Bedeutung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lidocain sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Epilepsie: Patienten mit zerebralen Anfallsleiden müssen sehr genau auf die Manifestation von zentralnervösen Symptomen überwacht werden. Niedrige Dosen von Lidocain können außerdem eine erhöhte Krampfbereitschaft hervorrufen.
- Nieren- oder Leberfunktionsstörungen;
- Myasthenia gravis;
- Blockade des Reizleitungssystems des Herzens, da Lokalanästhetika die myokardiale Erregungsleitung beeinträchtigen können;
- Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion
- Bradykardie;
- Atemdepression;
- ältere und allgemein geschwächte Patienten.
- Koagulopathie oder Behandlung mit Antikoagulantien (z. B. Heparin), nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAID) oder Plasmaersatzstoffen, da unbeabsichtigte Verletzungen von Blutgefäßen zu schwerwiegenden Blutungen führen können.

Eine unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion oder Überdosierungen können hohe Lidocainkonzentrationen im Blut verursachen, die akute toxische Symptome des ZNS und des kardiovaskulären Systems hervorrufen können.

Versehentliche intravaskuläre Injektionen in den Kopf- und Nackenbereich können selbst bei niedrigen Dosen zerebrale Symptome hervorrufen.

Wenn das Lokalanästhetikum in entzündetes (infiziertes) Gewebe injiziert werden soll, ist aufgrund von erhöhter systemischer Resorption durch höheren Blutfluss und wegen verringerter Wirkung aufgrund eines niedrigeren pH-Wertes des infizierten Gewebes ebenfalls Vorsicht geboten.

In Post-Marketing-Berichten wurde bei Patienten, die postoperative intraartikuläre Dauerinfusionen mit Lokalanästhetika erhielten, über eine Chondrolyse berichtet. In den meisten berichteten Fällen von Chondrolyse war das Schultergelenk betroffen. Aufgrund multipler Einflussfaktoren und Unstimmigkeiten in der wissenschaftlichen Literatur bezüglich des Wirkmechanismus ist ein ursächlicher Zusammenhang nicht erwiesen.

Da eine Paracervical-Blockade eine fötale Bradykardie oder Tachykardie verursachen kann, ist eine sorgfältige Überwachung der fötalen Herzfrequenz notwendig (siehe Abschnitt 4.6).

Nach Entfernung des Tourniquets nach intravenöser Regionalanästhesie (IVRA) besteht ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Das Tourniquet sollte nicht innerhalb von 20 Minuten nach der Injektion gelockert werden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5-ml-Fertigspritze, ist also nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 28 mg (1,2 mmol) Natrium pro 10-ml-Fertigspritze, entsprechend 1,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Klasse I Antiarrhythmika

Die gleichzeitige Anwendung von Lidocain und Antiarrhythmika der Klasse I sollte aufgrund des Risikos von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Wirkungen vermieden werden.

Andere Antiarrhythmika

Wenn Lidocain mit anderen antiarrhythmischen Arzneimitteln wie Betarezeptorenblockern oder Kalziumkanalblockern kombiniert wird, kann die hemmende Wirkung auf die atrioventrikuläre und intraventrikuläre Erregungsleitung und auf die Kontraktilität verstärkt werden.

Kombination mit anderen Lokalanästhetika

Die Kombination verschiedener Lokalanästhetika kann zu additiven Wirkungen auf das kardiovaskuläre und zentrale Nervensystem führen.

Muskelrelaxanzien

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

Sedativa und Hypnotika

Lidocain sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Sedativa erhalten, welche ebenso die Funktion des ZNS beeinflussen und damit die Toxizität von Lidocain verändern können. Es können additive Wirkungen zwischen dem Lokalanästhetikum und Sedativa oder Hypnotika auftreten.

Inhalationsanästhetika

Wenn Lidocain und Inhalationsanästhetika gleichzeitig angewendet werden, können die dämpfenden Wirkungen beider verstärkt werden.

Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen können

Da Lidocain selbst die Krampfschwelle herabsetzen kann, kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Tramadol oder Bupropion), das Risiko von Krampfanfällen steigern.

Arzneimittel, die die Krampfschwelle erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam erhöht die Schwelle zur Auslösung von Krämpfen durch Lidocain. Dies muss bei der Überwachung von Patienten auf Anzeichen von Toxizität von Lidocain berücksichtigt werden.

Vasokonstriktoren:

Die lokal anästhetische Wirkung wird durch Kombination mit einem Vasokonstriktor, z. B. Epinephrin, verlängert. Wird Lidocain als Antiarrhythmikum angewendet, kann eine zusätzliche Anwendung von Epinephrin oder Norepinephrin zu einer Potenzierung der kardialen Nebenwirkungen führen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Lidocain wird hauptsächlich über die Cytochrom P 450 Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit Wirkstoffen, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von hepatischen Enzymen, der Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2, sind, kann einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lidocain und damit auch auf seine Wirkung haben.

Inhibitoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2

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

- Amiodaron (CYP3A4-Inhibitor): Amiodaron senkt den hepatischen Metabolismus von Lidocain und führt dadurch zum Risiko einer Erhöhung der Lidocain-Spiegel, mit nachfolgendem Anstieg neurologischer und kardiovaskulärer Toxizität. Klinische Überwachung, EKG und gegebenenfalls Kontrolle der Plasmakonzentration von Lidocain

sollten durchgeführt werden. Falls erforderlich, sollte die Dosierung von Lidocain während und nach einer Amiodaron-Behandlung überwacht werden.

- Cimetidin (CYP3A4- und CYP1A2-Inhibitor): Bei Anwendung von Cimetidin - Dosen von 800 mg/Tag oder mehr: Anstieg der Plasmakonzentration von Lidocain mit nachfolgendem Anstieg neurologischer und kardiovaskulärer Toxizität. Klinische Überwachung, EKG und gegebenenfalls Kontrolle der Plasmakonzentration von Lidocain sollten durchgeführt werden. Falls erforderlich sollte die Dosierung von Lidocain während und nach einer Cimetidin-Behandlung überwacht werden.
- Fluvoxamin (CYP3A4- und CYP1A2-Inhibitor): Anstieg der Lidocain-Spiegel und dadurch ein erhöhtes Risiko neurologischer und kardiovaskulärer Toxizität. Klinische Überwachung, EKG und gegebenenfalls Kontrolle der Plasmakonzentration von Lidocain sollten durchgeführt werden. Falls erforderlich, sollte die Dosierung von Lidocain während und nach einer gleichzeitigen Anwendung überwacht werden.
- Betablocker (außer Esmolol): Lidocain intravenös: Anstieg der Lidocain-Spiegel mit nachfolgendem Anstieg neurologischer und kardiovaskulärer Toxizität. Klinische Überwachung, EKG und gegebenenfalls Kontrolle der Plasmakonzentration von Lidocain sollten durchgeführt werden. Falls erforderlich sollte die Dosierung von Lidocain während und nach einer Behandlung mit Betablockern überwacht werden.
- Andere bekannte Inhibitoren von CYP3A4: Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin), Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol).
- Andere bekannte Inhibitoren von CYP1A2: Ciprofloxacin.

Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2

Wirkstoffe, die CYP3A4 und/oder CYP1A2 induzieren, wie Barbiturate (vor allem Phenobarbital), Carbamazepin, Phenytoin oder Primidon, beschleunigen die plasmatische Clearance von Lidocain und verringern dadurch die Wirksamkeit von Lidocain.

Andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die den Metabolismus, den hepatischen Blutfluss, die Herzleistung oder die periphere Verteilung von Lidocain ändern, können die Plasmaspiegel von Lidocain beeinflussen.

Arzneimittel, die Hypokaliämie verursachen

Die elektrophysiologischen Wirkungen von Lidocain hängen in hohem Maße von der extrazellulären Kaliumkonzentration ab und können durch eine Hypokaliämie nahezu vollständig blockiert werden. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die schwere Hypokaliämie verursachen können (z. B. Azetazolamid, Schleifendiuretika und Thiazide), sollte daher vermieden oder unter sorgfältiger Überwachung des Serum-Kaliums durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Lidocain bei schwangeren Frauen vor. Lidocain passiert die Plazenta (siehe Abschnitt 5.2). Es kann davon ausgegangen werden, dass Lidocain bereits bei einer großen Zahl schwangerer Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet wurde. Bislang wurden keine spezifischen Störungen des Fortpflanzungsprozesses, wie zum Beispiel eine erhöhte Häufigkeit von Missbildungen oder eine direkte oder indirekte Wirkung auf den Fetus, berichtet. Jedoch sind die Risiken für Menschen nicht vollständig untersucht.

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

Für die kurzzeitige Anwendung während Schwangerschaft und Entbindung ergibt die Beurteilung, dass der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Parazervikal- oder Pudendus-Blockade mit Lidocain erhöht das Risiko von Reaktionen wie Bradykardie/Tachykardie beim Fetus. Die Herzfrequenz des Fetus muss daher sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Lidocain wird in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Bei Anwendung von Lidocain in den empfohlenen Dosen sind Auswirkungen auf das gestillte Kind unwahrscheinlich. Daher kann das Stillen während der Behandlung mit Lidocain fortgesetzt werden.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Lidocain auf die Fertilität vor.

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

Lidocain Aguetant kann Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Injektion eines Lokalanästhetikums können vorübergehende sensorische und/oder motorische Störungen auftreten. Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Wirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit und die Schwere der Nebenwirkungen von Lidocain hängen von der Dosis, der Art der Anwendung und der individuellen Empfindlichkeit ab.

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Lokalanästhesie treten selten auf, sofern nicht überdosiert wird, keine anormal schnelle systemische Resorption erfolgt oder versehentlich intravaskulär injiziert wird. In diesen Fällen können die Nebenwirkungen schwerwiegend sein, vor allem im Hinblick auf kardiale und neurologische Funktionen.

Durch Lidocain verursachte unerwünschte Reaktionen können möglicherweise schwer von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade (z. B. Hypotonie, Bradykardie) und Ereignissen, die direkt (z. B. neurologische Läsionen) oder indirekt durch die Nadelstiche hervorgerufen werden, unterschieden werden.

Symptome einer lokalen Toxizität können nach Anwendung von Lidocain auftreten. Systemische unerwünschte Ereignisse können bei Plasmakonzentrationen von Lidocain über 5–10 mg/ml auftreten. Sie manifestieren sich sowohl in Form von ZNS-Symptomen als auch von kardiovaskulären Symptomen.

Die möglichen Nebenwirkungen nach der Anwendung von Lidocain als Lokalanästhetikum sind weitgehend die gleichen wie die von anderen Lokalanästhetika des Amidtyps.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt genannten unerwünschten Ereignisse fallen in die folgenden Häufigkeitskategorien: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1,000$)

bis < 1/100); selten ($\geq 1/10,000$ bis < 1/1,000); sehr selten (< 1/10,000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgende Tabelle listet Nebenwirkungen auf, die mit der Anwendung von Lidocain als Anästhetikum zusammenhängen.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegent- lich	Selten	Sehr selten	Häufig-keit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Methämoglobinämie
Erkrankungen des Immunsystems				allergische Reaktion*, anaphylaktoi- de Reaktionen, Bronchospas- mus und in schweren Fällen anaphylakti- scher Schock		

Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie, Bewusstseinsverlust. Vorübergehende neurologische Symptome.		Neuropathie, Krämpfe (Überdosis), andauernde Anästhesie, Paresis, Kopfschmerz begleitet von Tinnitus und Lichtempfindlichkeit. Schädigungen der Gehirnnerven, neurosensorische Taubheit. Regionale Anwendungen im Brust- oder Kopf-/Nackenbereich kann Sympathikusblockaden induzieren, die zu vorübergehenden Symptomen wie Horner-Syndrom, Harlequin-Syndrom führt.		
Herzerkrankungen		Bradykardie		Herzrhythmusstörungen, elektrokardiographische Depression oder möglicherweise Herzstillstand (Überdosis oder unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion)		

Augenerkrankungen				Diplopie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertension				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Ausschlag, Urtikaria, Ödem		

* Hauttests auf Lidocain-Allergie werden nicht als verlässlich eingestuft

Kinder und Jugendliche

Hinsichtlich Häufigkeit, Art und Schwere sind bei Kindern die gleichen unerwünschten Ereignisse zu erwarten, wie bei Erwachsenen.

Andere besondere Bevölkerungsgruppen

Bei älteren Patienten kann das Auftreten 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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Die tödliche Plasmakonzentration für Menschen liegt im Bereich von 6 bis 33 mg Lidocain pro Liter.

Eine Überdosis oder eine versehentliche intravaskuläre Injektion kann stark erhöhte Plasmakonzentrationen von Lidocain bewirken. Dies führt zu Anzeichen einer akuten Toxizität, die schwerwiegende Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Die toxischen Wirkungen von Lidocain hängen von der Höhe der Plasmakonzentration ab. Je höher die Plasmakonzentration ist und je schneller sie steigt, desto häufiger und schwerwiegender sind die toxischen Reaktionen. Diese toxischen Reaktionen betreffen das zentrale Nervensystem und das kardiovaskuläre System.

Symptome

Niedrige toxische Überdosen von Lidocain bewirken eine Stimulierung des ZNS. Hohe Überdosen, die hohe toxische Plasmakonzentrationen bewirken, verursachen eine Depression der zentralen Funktionen.

Toxizität im zentralen Nervensystem ist eine abgestufte Reaktion mit Symptomen und Anzeichen von zunehmender Intensität

Zunächst werden Symptome beobachtet wie: Schwindelgefühl, Schwindel, Unruhezustände, Halluzination, Euphorie, Unbehagen, Gähnen, Logorrhoe, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, labiale Parästhesie, Taubheit der Zunge, Tinnitus und Dysarthrie, beeinträchtigtes Hören und Sehen.

Andere subjektive, das zentrale Nervensystems betreffende, Symptome umfassen: Desorientiertheit, gelegentlich Benommenheitszustände. Tachykardie, hoher Blutdruck und Hitzewallungen wurden auch berichtet.

Diese Warnzeichen erfordern eine sorgfältige Überwachung Muskelzucken, Zittern, Schüttelfrost und generalisierte Krampfanfälle. Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam erhöht die Schwelle für die Auslösung von Krampfanfällen durch Lidocain. Dies muss bei der Überwachung von Patienten auf Anzeichen einer Toxizität von Lidocain berücksichtigt werden.

In Fällen der Anwendung sehr hohen Dosen: generalisierte Depression des zentralen Nervensystems, Atemdepression, Koma und Atemstillstand.

Kardiovaskuläre Toxizität kann in schweren Fällen beobachtet werden: Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflimmern, nicht palpierbarer Puls, Blässe, erhebliche Bradykardie, Störungen der atrioventrikulären Erregungsleitung, Abnahme der kardialen Kontraktilität, Hypotonie und Herzstillstand.

Behandlung

Falls während der Anwendung des Lokalanästhetikums Anzeichen einer akuten Toxizität auftreten, muss die Anwendung des Anästhetikums sofort beendet werden. Intravenöse Flüssigkeit sollte zur Prävention von Hypoxie und Azidose, die die systemische Toxizität des Lokalanästhetikums (local anaesthetic systemic toxicity, LAST) verstärken und das Fortschreiten zu einem kardiovaskulären Kollaps und Krampfanfall begünstigen, gegeben werden

Beim Auftreten von Krämpfen sollte die Sauerstoffzufuhr aufrechterhalten und der Blutkreislauf unterstützt werden. Falls erforderlich muss ein krampflösendes Mittel verabreicht werden. Die Anwendung einer intravenösen Lipidemulsion sollte erwogen werden.

Ist eine kardiovaskuläre Depression offensichtlich (Hypotonie, Bradykardie) sollte eine Behandlung mit intravaskulärem Blutvolumenersatz, blutdrucksteigernden, chronotropen und/oder inotropen Arzneimitteln erwogen werden.

Im Falle eines Kreislaufstillstands muss umgehend eine Herz-Lungen-Wiederbelebung begonnen werden. Für einen erfolgreichen Ausgang müssen die Wiederbelebungsbemühungen möglicherweise ausgedehnt werden.

Patienten, die Symptome von LAST zeigten, sollten mindestens 12 Stunden überwacht werden, da eine kardiovaskuläre Depression nach der Behandlung anhalten oder erneut auftreten kann.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert.

Es gibt kein spezifisches Antidot.

Lidocain kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide
ATC-Code: N01B B02

Lidocain ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp.

Lidocain verringert die Durchlässigkeit von Zellmembranen für Kationen, vor allem Natriumionen und bei höheren Konzentrationen auch für Kaliumionen. Dies führt in Abhängigkeit von der Lidocainkonzentration zu verringerter Erregbarkeit der Nervenfasern, weil die Steigerung der Natriumdurchlässigkeit, die das Aktionspotenzial bewirkt, verlangsamt ist. Vom Inneren der Zelle tritt das Lidocainmolekül in den offenen Natriumkanal und blockiert ihn, indem es an einen spezifischen Rezeptor bindet. Eine direkte Aufnahme von Lidocain in die Zellmembran ist viel weniger relevant für die Wirkung.

Weil Lidocain, bevor es seinen Wirkort erreicht, in die Zelle eintreten muss, hängt seine Wirkung von seinem pKa-Wert und dem pH-Wert der Umgebung ab, d. h. vom Anteil der freien Base, die den vorrangig durch die lipophilen Membranen der Nervenfasern migrierenden Anteil ausmacht. In entzündetem Gewebe ist die Wirkung des Lokalanästhetikums aufgrund des niedrigeren pH-Wertes in solchen Bereichen reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Plasmaspiegel hängen vom Ort und der Art der Anwendung ab. Jedoch besteht ein schlechtes Verhältnis zwischen der Menge des injizierten Lokalanästhetikums und den Spitzenplasmaspiegeln.

Die höchsten Konzentrationen werden nach spätestens 30 Minuten erreicht, beim Großteil der Patienten werden die höchsten Konzentrationen innerhalb von 10–20 Minuten erreicht.

Nach der intramuskulären Injektion von 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O für einen Interkostalblock wurde die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) bei 6,48 mg/l ermittelt und wurde nach 5–15 Minuten ($t_{\max}$) erreicht.

Nach subkutaner Anwendung erreichten die $C_{\max}$ -Werte 4,91 mg/l (vaginale Injektion) oder 1,95 mg/l (abdominale Injektion). In einer Studie mit 5 gesunden Freiwilligen erreichte der $C_{\max}$ -Wert nach maxillar-bukkaler Infiltrationsanästhesie mit 36 mg Lidocain und unter Verwendung einer 2 %igen-Lösung, einen Wert von 0,31 mg/l.

Verteilung

Lidocain folgt einer zweiphasigen Eliminationskinetik. Nach intravenöser Anwendung wird der Wirkstoff zunächst schnell vom zentralen Bereich in stark durchblutetes Gewebe und Organe verteilt (Alpha-Verteilungs-Phase). Dieser Phase folgt die Umverteilung in Skelettmuskulatur und Fettgewebe. Die Halbwertszeit in der Alpha-Verteilungs-Phase beträgt ungefähr 4–8 Minuten. Die Verteilung in peripheres Gewebe erfolgt voraussichtlich innerhalb von 15 Minuten.

Die Plasmaproteinbindungsrate beträgt bei Erwachsenen ungefähr 60–80 Prozent. Sie hängt von der Wirkstoffkonzentration und zusätzlich von der Konzentration von saurem Alpha-1-Glykoprotein (alpha-1-acid glycoprotein, AAG) ab. Das AAG ist ein Akutphasenprotein, das freies Lidocain bindet und z. B. nach einem Trauma, einer Operation oder Verbrennungen - abhängig vom pathophysiologischen Zustand des Patienten - erhöht sein kann. Im Gegensatz dazu wurde gezeigt, dass die AAG-Konzentrationen bei Neugeborenen und Patienten, die an Leberfunktionsstörungen leiden, niedrig sind, was zu einer deutlichen Verminderung der Lidocain-Plasmaproteinbindung führen.

Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 91 Liter. Das Verteilungsvolumen kann bei Patienten, die an weiteren Erkrankungen leiden (z. B. Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz oder Niereninsuffizienz) verändert sein.

Biotransformation

Lidocain wird in der Leber durch Mono-Oxygenasen schnell verstoffwechselt, hauptsächlich über oxidative N-Dealkylierung, Hydroxylierung am aromatischen Ring und Hydrolyse der Amidbindung. Hydroxylierte Derivate unterliegen einer Konjugation.

Insgesamt werden ungefähr 90 % des Lidocain zu 4-Hydrox-2,6-Xylidin, zu 4-Hydrox-2,6-Xylidin-Glucuronid und zu einem geringeren Teil zu den aktiven Metaboliten Monoethyl-Glyzin-Xylidid (MEGX) und Glyzin-Xylidid (GX) metabolisiert.

Letztere können, aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit im Vergleich zu Lidocain, während länger andauernder Infusionen oder bei schwerer Niereninsuffizienz akkumulieren. Bei Lebererkrankungen kann die Metabolisierungsrate auf 10–50 % des Normalwerts verringert sein.

Ergebnisse mit menschlichen Lebermikrosomen und rekombinanten menschlichen CYP-Isoformen zeigten, dass CYP1A2- und CYP3A4-Enzyme die Haupt-Isoformen bei der N-Deethylierung von Lidocain sind.

Elimination

Weniger als 10 % von Lidocain werden unverändert über Urin ausgeschieden, der restliche Teil in Form von Metaboliten.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei Erwachsenen bei 1,5–2 Stunden und bei Neugeborenen bei etwa 3 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit kann erhöht sein bei schwerer Herzinsuffizienz (auf bis zu 4–12 Stunden) oder chronischen Lebererkrankungen (auf bis zu 4,5–6 Stunden).

Die Halbwertszeiten der aktiven Metaboliten Monoethyl-Glyzinxylidid (MEGX) und Glyzin-Xylidid (GX) liegt bei 2–6 Stunden bzw. 10 Stunden. Da ihre Plasma- Halbwertszeiten länger als die von Lidocain sind, kann es bei längerer Infusionsdauer zu einer Akkumulation von Metaboliten, insbesondere von GX, kommen.

Daneben hängt die Eliminationsrate vom pH-Wert ab; sie kann durch Ansäuerung des Urins erhöht werden. Die Plasma-Clearance beträgt ca. 0,95 ml/min.

Der hepatische Blutfluss scheint die Rate des Lidocain-Metabolismus zu begrenzen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Die Plasma-Halbwertszeit von Lidocain scheint unverändert zu sein, mit Ausnahme einer GX-Anhäufung während einer Infusion über 12 Stunden oder länger. Diese Anhäufung scheint mit der langfristigen Anwendung des Arzneimittels zusammenzuhängen. Jedoch war die Lidocain-Clearance bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ungefähr halbiert und die Halbwertszeit von Lidocain war etwa doppelt so hoch wie bei gesunden Patienten.

Patienten mit Leberinsuffizienz:

Die Plasma-Halbwertszeit von Lidocain und seinen Metaboliten kann verlängert sein; bei Patienten mit Durchblutungsstörungen der Leber (z. B. nach akutem Herzinfarkt bei Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen oder kongestiver Herzinsuffizienz) sind wesentliche Auswirkungen auf Pharmakokinetik und Dosierungsanforderungen von Lidocain zu erwarten.

Ältere Menschen

Eliminationshalbwertszeit und Verteilungsvolumen können bei älteren Menschen aufgrund niedrigerer Herzleistung und/oder hepatischem Blutfluss verlängert bzw. erhöht sein.

Schwangere oder stillende Frauen

Lidocain passiert die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion und erreicht den Fetus wenige Minuten nach der Anwendung.

Nach einer Paracervical-Blockade wurden im Nabelschnurblut deutlich erhöhte Lidocainkonzentrationen gefunden.

Der Fetus ist in der Lage Lidocain zu metabolisieren. Die Spiegel im fetalen Blut betragen ungefähr 60 % der Konzentrationen im mütterlichen Blut. Aufgrund einer niedrigeren Plasmaproteinbindung im fetalen Blut beträgt die Konzentration des pharmakologisch aktiven freien Lidocains das 1,4-fache der Konzentration im Blut der Mutter.

Lidocain wird in nur geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei Neugeborenen sind die Spiegel des sauren Alpha-1-Glykoproteins niedrig und die Proteinbindung kann eingeschränkt sein. Da der freie Anteil höher liegen kann, wird von der Anwendung von Lidocain bei Neugeborenen abgeraten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien bestand die nach Gabe hoher Dosen von Lidocain beobachtete Toxizität in Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und das kardiovaskuläre System.

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

Krebsstudien wurden mit Lidocain nicht 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 Studien zur Reproduktionstoxizität wurden embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen von Lidocain beim Kaninchen für subkutane Dosen von 25 mg/kg beobachtet. Bei Dosen unterhalb des maternaltoxischen Bereiches hat Lidocain in der Ratte keine Wirkung auf die postnatale Entwicklung des Nachwuchses. Es wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten durch Lidocain beobachtet.

Lidocain passiert die Plazentaschranke mittels einfacher 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 dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem Öffnen ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 oder 10 ml Fertigspritze (Polypropylen), graduert – in 0,5 ml-Schritten von 0 bis 5 oder 10 ml, einzeln in einer Blisterpackung verpackt.

Packungen mit 1 und 10 Fertigspritzen in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung:

Bereiten Sie die Fertigspritze bitte sorgfältig wie nachfolgend beschrieben vor.

Die Fertigspritze ist nur zur Anwendung bei einem Patienten bestimmt.
Entsorgen Sie die Fertigspritze nach der Anwendung.
Nicht wiederverwenden!

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

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden.

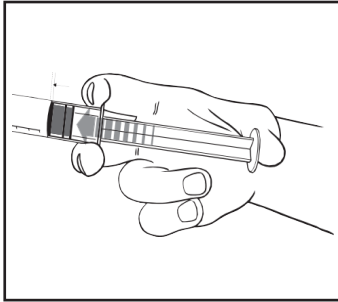
Nur klare, farblose Lösungen ohne Partikel oder Ausfällungen dürfen verwendet werden.

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

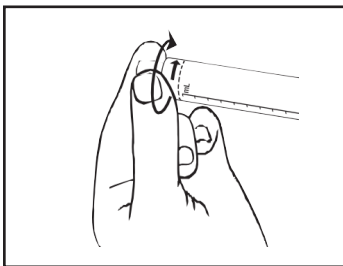
Die äußere Oberfläche der Fertigspritze ist bis zum Öffnen der Blisterpackung steril.

Bei der Handhabung mit einer aseptischen Methode kann das Arzneimittel auf eine sterile Fläche gelegt werden.

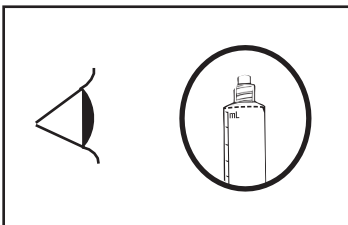
1) Entfernen Sie die Fertigspritze aus der sterilen Blisterpackung.



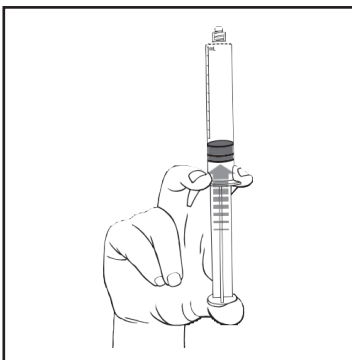
2) Drücken Sie auf den Spritzenkolben, um den Gummistopfen zu lösen. Der Sterilisationsprozess kann ein Festkleben des Stopfens an dem Körper der Fertigspritze verursacht haben.



3) Drehen Sie die Schutzkappe ab, um die Versiegelung aufzubrechen. Berühren Sie nicht den freiliegenden Luer-Lock-Anschluss, um eine Kontamination zu vermeiden.



4) Überprüfen Sie, ob der Verschluss der Fertigspritze vollständig entfernt wurde. Sollte dies nicht der Fall sein, setzen Sie die Schutzkappe wieder auf die Fertigspritze und drehen Sie erneut.



5) Entfernen Sie die Luft durch leichtes Drücken des Kolbens und entleeren Sie gegebenenfalls die überschüssige Dosis vor der Injektion.

6) Setzen Sie die Kanüle auf die Fertigspritze. Drücken Sie den Kolben langsam nach unten, um die erforderliche Dosis 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

8. ZULASSUNGSNUMMER

98344.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/NERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.09.2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.07.2023

10. STAND DER INFORMATION

06.2024