

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lidocain-“WELK” 1 % Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lidocain-“WELK” 1 % Injektionslösung enthält 10 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lidocain-“WELK” 1 % ist angezeigt zur lokalen und regionalen Nervenblockade.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei Applikation in Gewebe, aus denen eine schnelle Resorption von Substanzen erfolgt, sollte eine Einzeldosierung von 300 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O ohne Vasokonstriktorzusatz oder 500 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O mit Vasokonstriktorzusatz nicht überschritten werden.

Arten der Anwendung von Lidocain, die eine niedrigere Konzentration der Lösung (z. B. 0,5%) voraussetzen, dürfen grundsätzlich nur nach entsprechender Verdünnung von Lidocain-“WELK” 1 % vorgenommen werden.

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

Anwendungsart	Einzeldosis	Konzentration
Oberflächenanästhesie (hier unabhängig von der Konzentration)	bis zu 300 mg	
Hautquaddeln pro Quaddel	bis zu 20 mg	0,5 – 1 %
Infiltration	bis zu 300 mg	0,5 – 2 %
Infiltrations- u. Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde	bis zu 300 mg	2 %
Periphere Nervenblockade	bis zu 300 mg	1 – 2 %
Stellatum-Blockade	bis zu 100 mg	1 %
Grenzstrang-Blockade	bis zu 300 mg	1 %

Paravertebralanästhesie	bis zu 300 mg	1 %
Epiduralanästhesie	bis zu 300 mg	0,5 – 2 %
Feldblock	bis zu 500 mg	0,5 – 2 %
intravenöse Regionalanästhesie	bis zu 300 mg	0,5 %

Bei der Periduralanästhesie ist altersabhängig zu dosieren. Für den Lumbalbereich gelten folgende Richtwerte:

5-Jährige:	0,5 ml	pro Segment
10-Jährige:	0,9 ml	pro Segment
15-Jährige:	1,3 ml	pro Segment
20-Jährige:	1,5 ml	pro Segment
40-Jährige:	1,3 ml	pro Segment
60-Jährige:	1,0 ml	pro Segment
80-Jährige:	0,7 ml	pro Segment

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O kann außer zur intravenösen Regionalanästhesie mit einem vasokonstriktorischem Zusatz, wie z. B. Epinephrin, zur Wirkungsverlängerung kombiniert werden; bewährt hat sich ein Epinephrinzusatz von 1:100.000 bis 1:200.000.

Besonders im Bereich der Zahnheilkunde kann die Verwendung eines vasokonstriktorhaltigen Lokalanästhetikums bei Einsatz von kurz- bis mittellangwirkenden Substanzen unverzichtbar sein. Lidocainhydrochlorid 1 H₂O mit Epinephrinzusatz sollte nur für Anästhesien im Gesichtsbereich (Zahn, Mund, Kiefer) eingesetzt werden.

Bei **Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. veränderter Plasmaeiweißbindung** (z. B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Karzinomerkkrankungen, Schwangerschaft) müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden.

Bei **Patienten mit Niereninsuffizienz** wird eine verkürzte Wirkzeit der Lokalanästhetika beobachtet. Dies wird auf einen beschleunigten Transport des Lokalanästhetikums in die Blutbahn durch Azidose und gesteigertes Herz-Zeit-Volumen zurückgeführt.

Bei **Lebererkrankungen** ist die Toleranz gegen Säureamid-Lokalanästhetika herabgesetzt. Verantwortlich hierfür wird ein verminderter hepatischer Metabolismus gemacht sowie eine verringerte Proteinsynthese mit einer daraus resultierenden niedrigeren Plasmaproteinbindung von Lokalanästhetika. In diesen Fällen wird ebenfalls eine erniedrigte Dosis empfohlen.

Bei **Patienten mit zerebralem Anfallsleiden** muss verstärkt auf die Manifestation zentralnervöser Symptome geachtet werden. Auch bei niedrigen Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Dosen muss mit einer gesteigerten Krampfbereitschaft gerechnet werden. Beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom können allergische und toxische Reaktionen des Nervensystems auf Lokalanästhetika vermehrt auftreten.

Bei **Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz oder klinisch relevanten Störungen der kardialen Erregungsbildung und -ausbreitung** ist die Dosis zu reduzieren und eine stete Kontrolle der Funktionsparameter erforderlich, auch nach Wirkungsende des Lokalanästhetikums. Trotzdem kann die lokale oder regionale Nervenblockade das anästhesiologische Verfahren der Wahl sein.

Kinder

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

Für die Anwendung zur Anästhesie bei Kindern sollten niedrig konzentrierte Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Lösungen (0,5%) gewählt werden. Zur Erreichung von vollständigen motorischen Blockaden kann die Verwendung von höher konzentrierten Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Lösungen (1 %) erforderlich sein.

Bei der Festlegung von Konzentration bzw. Volumen, die für die Blockade benötigt werden, sollte immer auch die Gesamtdosis berechnet werden, um sicherzustellen, dass diese unterhalb der empfohlenen Maximaldosis liegt. Aufgrund des verminderten hepatischen Metabolismus sollte Lidocain nicht bei Kinder unter 2 Jahren angewendet werden.

Ältere Patienten

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

Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Lidocain-“WELK“ 1 % auftreten.

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

Art und Dauer der Anwendung

Lidocain-“WELK“ 1 % wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Anästhesieverfahren intrakutan, subkutan, zur Regionalanästhesie intravenös oder zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert, in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration) oder in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Lidocain-“WELK“ 1 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung nur niedrig konzentrierte Lösungen von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O appliziert werden.

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

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie (rasche Toleranzentwicklung gegenüber dem Arzneimittel) zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung des Behältnisses erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ,
- schwere Störungen des Herz-Reizleitungssystems,
- akut dekompensierte Herzinsuffizienz,
- kardiogener oder hypovolämischer Schock,
- Patienten mit unzureichend behandelter Epilepsie,
- in der Geburtshilfe bei einer drohenden oder bereits bestehenden Blutung zur Epiduralanästhesie.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z. B.

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen,
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung,
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe Abschnitt 4.4.

Hinweis

Das Risiko postspinaler Kopfschmerzen, das bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren bei der Durchführung der Spinalanästhesie gegeben ist, lässt sich durch die Wahl geeigneter dünner Injektionskanülen deutlich senken.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Injektion eines Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z. B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Lidocain-“WELK“ 1 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankung,
- peripheren Gefäßerkrankungen,
- diabetischer Neuropathie,
- Myasthenia gravis,
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet (verstärkte Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit),
- Älteren Patienten und Patienten mit einem schlechten Gesundheitsstatus,
- Patienten mit einer Azidose (etwa im Zusammenhang mit einer Verschlechterung einer Nierensuffizienz oder unzureichend eingestelltem Typ-I-Diabetes Mellitus),
- Hypotonie,
- Arrhythmien, insbesondere mit ventrikulärem Ursprung,
- Epilepsie-Patienten (aufgrund der krampfauslösenden Wirkungen von Lokalanästhetika, siehe Abschnitt 4.3),
- schwerer Anämie,
- Patienten mit partiellem oder komplettem Herzblock, da die Erregungsleitung durch Lokalanästhetika beeinträchtigt werden kann.

Lidocain-“WELK“ 1 % sollte bei Patienten mit akuter Prophyrrie nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da es möglicherweise eine Porphyrie auslösen kann. Bei allen Patienten mit Porphyrie sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf eine ausreichende Volumensubstitution zu achten. Bestehende Hypovolämien müssen behoben werden.

Ist eine Allergie gegen Lidocainhydrochlorid 1 H₂O bekannt, so muss mit einer Kreuzallergie gegen andere Säureamid-Lokalanästhetika gerechnet werden.

Die Anwendung von Lidocain kann bei Patienten mit Brugada Syndrom das Risiko von lebensbedrohlichen Kammertachykardien und plötzlichem Herztod erhöhen, wodurch eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich ist. Dies ist insbesondere bei systemischer Verabreichung von Lidocain der Fall.

Eine intravenöse Injektion oder Infusion darf nur unter sorgfältiger Kreislaufüberwachung erfolgen. Alle Maßnahmen zur Beatmung, antikonvulsiven Therapie und Reanimation müssen vorhanden sein.

Bei Lösen der Blutsperre im Rahmen der intravenösen Regionalanästhesie ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Daher sollte das Lokalanästhetikum fraktioniert abgelassen werden.

Bei Anwendung im Hals-Kopf-Bereich besteht ein höherer Gefährdungsgrad, weil das Risiko für zentralnervöse Intoxikationssymptome erhöht ist.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (mehr als 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeltiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution),

- Dosierung so niedrig wie möglich wählen,
- zur zusätzlichen Verwendung eines Vasokonstriktors siehe Abschnitt 4.2,
- korrekte Lagerung des Patienten beachten,
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle),
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (aufgrund verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit),
- Injektion langsam vornehmen. Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren,
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten,
- Prämedikation vor größeren Regionalanästhesien nicht vergessen! (in der Prämedikation sollte – besonders wenn größere Mengen des Lokalanästhetikums injiziert werden müssen – ein kurzwirksames Sedativum, z. B. Diazepam, enthalten sein). Die Bereitstellung von Atropin ist bei allen Lokalanästhesien erforderlich.

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

- Zentrale Nervenblockaden können eine kardiovaskuläre Depression verursachen, besonders im Falle einer Hypovolämie.
- Retrobulbäre Injektionen können in sehr seltenen Fällen in den Subarachnoidalraum gelangen und eine vorübergehende Blindheit, einen kardiovaskulären Kollaps, Atemstillstand, Krämpfe etc. verursachen. Dies muss sofort diagnostiziert und behandelt werden.
- Bei retro- und peribulbären Injektionen von Lokalanästhetika besteht ein geringes Risiko einer andauernden Augenmuskelfehlfunktion. Zu den Hauptursachen der Fehlfunktion gehören Verletzungen und/oder lokale toxische Effekte an Muskeln und/oder Nerven. Der Schweregrad der Gewebereaktionen ist abhängig vom Ausmaß der Verletzung, von der Konzentration des Lokalanästhetikums und von der Einwirkzeit des Lokalanästhetikums auf das Gewebe. Aus diesem Grund sollte, wie bei allen Lokalanästhetika, die niedrigste erforderliche Konzentration und Dosis genommen werden. Vasokonstriktoren und andere Zusätze können Gewebereaktionen verstärken und sollten deshalb nur bei einer entsprechenden Indikation verwendet werden.
- Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die post-operativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bei der Mehrheit der berichteten Fälle war das Schultergelenk betroffen. Lidocain-“WELK“ 1 % ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Gleichzeitige Behandlung mit Blutgerinnungshemmern

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzen, wie z. B. Heparin), nicht-steroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Außerdem kann eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), resp. aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, ein Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden.

Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparin-Prophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Lidocain-“WELK“ 1 % durchgeführt werden.

Gegebenenfalls ist die Antikoagulanzen-Therapie zeitig genug abzusetzen.

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

Gleichzeitige Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika

Bei bestehender Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor der geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Gleichzeitige Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse III

Bei gleichzeitiger Gabe von Antiarrhythmika der Klasse III, z. B. Amiodaron, sollten die Patienten genau beobachtet und ggf. ein EKG aufgezeichnet werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können (siehe auch Abschnitt 4.5).

Patienten mit Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel oder kongenitaler oder idiopathischer Methämoglobinämie sind für eine arzneimittelinduzierte Methämoglobinämie empfindlicher. Bei Patienten mit Anämie, kongenitaler oder erworbener Methämoglobinämie oder bei Patienten mit einer begleitenden Therapie, die bekanntermaßen zu dieser Erkrankung führt, ist Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Lidocain-“WELK“ 1 %.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lidocain-“WELK“ 1 % und Secale-Alkaloiden (wie z. B. **Ergotamin**) oder **Epinephrin** können sowohl ein Blutdruckabfall als auch ein ausgeprägter Blutdruckanstieg auftreten.

Vorsicht ist geboten bei Einsatz von **Sedativa**, die ebenfalls die Funktion des ZNS beeinflussen und die toxische Wirkung von Lokalanästhetika verändern können. Es besteht ein Antagonismus zwischen Lokalanästhetika einerseits und Sedativa und **Hypnotika** andererseits. Die beiden letztgenannten Medikamentengruppen heben die Krampfschwelle des ZNS an.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lidocain und anderen Lokalanästhetika oder Arzneistoffen, die eine chemische Strukturähnlichkeit mit Lidocain aufweisen, z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie **Mexiletin und Tocainid**, ist eine Addition der Nebenwirkungen möglich. Es wurden keine Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Lidocain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) durchgeführt, jedoch ist auch hier Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Therapie mit **Propranolol, Diltiazem und Verapamil**. Durch eine Abnahme der Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Clearance kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit mit Kumulationsgefahr.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe des H₂-Antagonisten **Cimetidin**. Durch eine Abnahme der Leberdurchblutung und Hemmung mikrosomaler Enzyme können bereits nach Interkostalblockade toxische Lidocain-Plasmaspiegel auftreten.

Die Wirkung **nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien** wird durch Lidocain-“WELK“ 1 % verlängert.

Lidocain wird durch CYP1A2 Enzyme metabolisiert. Inhibitoren dieses Cytochroms (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin, Fluvoxamin) schwächen diesen Metabolismus, erhöhen das Risiko von Nebenwirkungen und sind beteiligt an einem verlängerten oder toxisch erhöhten Blutspiegel. Vorsicht ist geboten, wenn das Arzneimittel mit den beschriebenen Arzneimitteln gleichzeitig angewendet wird, da ein Schwindelgefühl länger anhalten kann.

Lidocain kann die methämoglobinbildende Wirkung von Arzneimitteln, die als Methämoglobinbildner bekannt sind (z. B. Sulfonamide), verstärken. Das Risiko einer Methämoglobinämie kann auch durch die Anwendung bestimmter Farbstoffe (Anilinfarben) oder das Pestizid Naphthalin erhöht sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung von Lidocain während der Schwangerschaft soll nur erfolgen, wenn es unbedingt erforderlich ist. Kontrollierte Untersuchungen an Schwangeren liegen nicht vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Lidocain auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. (siehe Abschnitt 5.3). Lidocain passiert die Plazenta rasch.

Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine Dämpfung des ZNS und damit eine Senkung des APGAR-Score bewirken.

Lidocain ist in der Geburtshilfe nicht in Konzentrationen über 1 % anzuwenden. Kontraindiziert ist die Epiduralanästhesie mit Lidocain in der Geburtshilfe bei einer drohenden oder bereits bestehenden Blutung.

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

Stillzeit

Bisher liegen keine Berichte über Symptome bei gestillten Säuglingen vor, deren Mütter mit Lidocain behandelt wurden. Auch nach der Anwendung höherer Dosen wie bei i.v.-Gabe oder im Rahmen einer Periduralanästhesie sind die Lidocain-Konzentrationen in der Muttermilch gering. Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit wird im Allgemeinen nicht mit einer relevanten Aufnahme durch den Säugling gerechnet. Lidocain scheint keinen negativen Effekt auf den Laktationsbeginn zu haben. Lidocain kann indikationsgerecht in der Stillzeit angewendet werden.

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

Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung von Lidocain-“WELK“ 1 % muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Lidocain-“WELK“ 1 % entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 bis 10 µg Lidocain pro ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und das Herzkreislaufsystem.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Methämoglobinämie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Niedriger Blutdruck, Bluthochdruck

Selten: Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesien, Schwindel

Gelegentlich: Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krämpfe, Kribbeln um den Mund, Taubheit der Zunge, akustische und visuelle Störungen, Zittern, Tinnitus, Sprachstörungen, Unterdrückung des ZNS)
Selten: Neuropathie, Verletzung der peripheren Nerven

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen in Form von Urtikaria, Ödem und Bronchospasmus, Anaphylaktische Reaktionen/Schock (z. B. Atemnotsyndrom, Kreislaufreaktionen, Kounis Syndrom)

Erkrankungen der Atemwege

Selten: Atemdepression

Augenerkrankungen

Selten: Doppeltssehen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Schwellung an der Injektionsstelle

Die sicherste Prophylaxe besteht in der genauen Einhaltung der empfohlenen Dosierung, deren Wirkung unbedingt ärztlich überwacht werden muss (visueller und verbaler Patientenkontakt), sowie in sorgfältigem Aspirieren vor Injektion der Lösung.

Bei Plasmakonzentrationen, wie sie bei regelrechter Anwendung im Allgemeinen erreicht werden, wird der Blutdruck in der Regel nur geringgradig durch die positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung von Lidocain-“WELK“ 1 % beeinflusst.

Ein Blutdruckabfall kann ein erstes Zeichen für eine relative Überdosierung im Sinne einer kardiotoxischen Wirkung sein.

Die Auslösung einer malignen Hyperthermie ist, wie bei anderen Lokalanästhetika, auch für Lidocainhydrochlorid 1 H₂O nicht auszuschließen. Im Allgemeinen wird jedoch der Einsatz von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O bei Patienten mit maligner Hyperthermie für sicher gehalten, auch wenn über das Auftreten einer malignen Hyperthermie bei einem Patienten, der Lidocainhydrochlorid 1 H₂O zur Epiduralanästhesie erhalten hatte, 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

Eine unbeabsichtigte intravenöse Applikation kann sofort (innerhalb von Sekunden bis zu wenigen Minuten) systemische Reaktionen auslösen. Im Falle einer Überdosierung tritt die systemische Toxizität später auf (15 bis 60 Minuten nach Injektion), was auf den langsameren Anstieg der Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut zurückzuführen ist.

Symptome einer Überdosierung

Lidocain-“WELK“ 1 % wirkt in niedrigen toxischen Dosierungen als zentrales Nervenstimulans, in hohen toxischen Bereichen kommt es zu Depression der zentralen Funktionen. Die Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Intoxikation verläuft in 2 Phasen:

1. Stimulation

ZNS: Periorale Missempfindungen, Gefühl der tauben Zunge, Unruhe, Delirium, Krämpfe (tonisch-klonisch).

Kardiovaskulär: Herzfrequenz erhöht (beschleunigter Herzschlag), Blutdruck erhöht, Rötung der Haut.

2. Depression

ZNS: Koma, Atemstillstand.

Kardiovaskulär: Pulse nicht tastbar, Blässe, Herzstillstand.

Patienten mit einer beginnenden Lokalanästhetika-Intoxikation fallen zunächst durch exzitatorische Symptome auf. Sie werden unruhig, klagen über Schwindel, akustische und visuelle Störungen sowie Kribbeln, vor allem an Zunge und Lippenbereich. Die Sprache ist verwaschen, Schüttelfrost und Muskelzuckungen sind Vorboten eines drohenden generalisierten Krampfanfalls. Subkonvulsive Plasmaspiegel von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O führen oft auch zu Schläfrigkeit und Sedierung der Patienten. Die Krampfanfälle sind zuerst von tonisch-klonischer Form. Bei fortschreitender ZNS-Intoxikation kommt es zu einer zunehmenden Funktionsstörung des Hirnstammes mit den Symptomen Atemdepression und Koma bis hin zum Tod. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

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

Behandlung einer akuten systemischen Toxizität

Sofortige Unterbrechung der Anwendung von Lidocain-“WELK“ 1 %.

Schwere neurologische Reaktionen (Krämpfe, Depression des ZNS) werden symptomatisch mit Sauerstoffbeatmung und Gabe von Antikonvulsiva behandelt.

Kardiovaskuläre Symptome sollten symptomatisch behandelt werden.

Bei einem Herzkreislaufstillstand muss die sofortige kardiopulmonale Reanimation nach gültiger Leitlinie begonnen werden, wobei die Reanimationsbemühungen bei Lokalanästhetika-Intoxikationen gegebenenfalls über längere Zeit fortgesetzt werden müssen.

Lebenswichtig sind eine optimale Sauerstoffversorgung, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose. Bei schwerer Kreislaufdepression oder Kreislaufstillstand wird als unspezifisches Antidot die frühzeitige intravenöse Gabe einer Lipidlösung (20%) empfohlen, ohne den Beginn der Reanimation zu verzögern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ

ATC-Code: N01BB02

Lidocain ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ. Die Base hemmt die Funktionen erregbarer Strukturen, wie sensorische, motorische und autonome Nervenfasern sowie die Erregungsleitung des Herzens.

Lidocain hebt reversibel und örtlich begrenzt das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern auf. Nach der Schmerzempfindung wird in dieser fallenden Reihenfolge die Empfindung für Kälte bzw. Wärme, für Berührung und Druck herabgesetzt.

Lidocain wirkt außerdem antiarrhythmisch. Es zeigt zusätzlich eine schwache antihistaminerge und parasympatholytische Wirkung. Im Gegensatz zu den meisten anderen Lokalanästhetika besitzt Lidocain keine gefäßerweiternde Wirkung.

Lidocain setzt die Membranpermeabilität für Kationen, insbesondere für Natriumionen, in höheren Konzentrationen auch für Kaliumionen, herab. Dies führt konzentrationsabhängig zu einer verminderten Erregbarkeit der Nervenfasern, da der zur Ausbildung des Aktionspotentials notwendige, plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität verringert ist.

Lidocain dringt vom Zellinneren in den geöffneten Na-Kanal der Zellmembran ein und blockiert durch Besetzung einer spezifischen Bindungsstelle dessen Leitfähigkeit. Eine direkte Wirkung des in die Zellmembran eingelagerten Lidocain ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung. Da Lidocain jedoch, um an seinen Wirkort zu gelangen, zunächst in die Zellen eindringen muss, ist die Wirkung vom PKA-Wert der Substanz und vom pH-Wert des Milieus abhängig, also vom Anteil an ungeladener Base, die besser als die Kationen in die lipophile Nervenmembran permeieren kann. Im entzündeten Gewebe ist die Wirkung aufgrund des dort vorliegenden sauren pH-Werts herabgesetzt.

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

Nach intravenöser Gabe verteilt sich die Substanz schnell in stark durchbluteten Organen (Herz, Leber, Lunge), gefolgt von einer Umverteilung in die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Halbwertszeit der alpha-Verteilungsphase liegt bei 6 bis 9 Minuten.

Nach intramuskulärer Injektion von 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (Interkostalblock) wurde $C_{\max}$ im Plasma mit 6,48 µg Lidocain/ml bestimmt. Die $t_{\max}$ nach intramuskulärer Applikation wurde zu 5 bis 15 min ermittelt, bei Dauerinfusion wird der Steady-State-Plasmaspiegel erst nach 6 h (Bereich 5 bis 7 h) erreicht. Therapeutische Wirkspiegel stellen sich aber bereits nach 15 bis 60 min ein. Im Vergleich hierzu lagen die $C_{\max}$ -Werte nach subkutaner Gabe bei 4,91 µg Lidocain/ml (Vaginalapplikation), bzw. 1,95 µg Lidocain/ml (Abdominalapplikation). In einer Studie mit 5 gesunden Probanden wurde 30 min nach maxillar-buccaler Infiltrationsanästhesie mit 36 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O in 2%iger Lösung ein $C_{\max}$ -Wert von durchschnittlich 0,31 µg Lidocain/ml erreicht.

Bei Injektion in den Epiduralraum scheint die gemessene maximale Plasmakonzentration nicht linear abhängig von der applizierten Dosis zu sein. 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O führten hier zu $C_{\max}$ -Werten von 4,27 µg Lidocain/ml bzw. 2,65 µg Lidocain/ml.

Zum pharmakokinetischen Verhalten nach intrathekalen Applikation liegen keine Daten vor.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme wurde aufgrund des First-Pass-Effektes mit 35 % bestimmt.

Das Verteilungsvolumen beträgt bei Gesunden 1,5 l/kg (Bereich 1,3 bis 1,7 l/kg), ist bei Herzinsuffizienz erniedrigt auf 0,8 bis 1,0 l/kg und bei Leberinsuffizienz erhöht auf etwa 2,3 l/kg. Bei Neugeborenen liegt VD bei 2,7 l/kg.

Lidocain und sein Metabolit Monoethylglycinyldid passieren langsam die Blut-Hirn-Schranke. Lidocain wird an alpha-1-saures Glycoprotein gebunden (60 bis 80 %).

Lidocain wird in der Leber durch Monooxygenasen rasch metabolisiert. Haupttrichtung der Biotransformation sind die oxidative Entalkylierung, Ringhydroxylierung und Amidhydrolyse. Hydroxyderivate werden konjugiert. Insgesamt werden etwa 90 % der verabreichten Dosis zu 4-

Hydroxy-2,6-xylidin, 4-Hydroxy-2,6-xylidinglucuronid und in geringerem Maß zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinoxylidid und Glycinoxylidid metabolisiert, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit besonders bei längerdauernden Infusionen und bei Niereninsuffizienz kumulieren können. Bei Lebererkrankungen kann die Metabolisierungsrate auf 10 bis 50 % des Normalwerts abfallen.

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

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,5 bis 2 h bei Erwachsenen bzw. 3 h bei Neugeborenen. Sie kann bei schwerer Herzinsuffizienz auf 4 bis 10 (bis 12) h, bei chronisch alkoholgeschädigter Leber auf 4,5 bis 6 h verlängert sein. Die Hauptmetaboliten von Lidocain sind Monoethylglycinoxylidid (MEGX), Glycinoxylidid (GX), 2,6- Xylidin und 4-Hydroxy-2,6-xylidin. Die N-Dealkylierung von MEGX erfolgt über CYP3A4 und CYP1A2. Der Metabolit 2,6-Xylidin wird durch CYP2A6 weiter zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin umgewandelt. 70 % der applizierten Dosis werden als 4-Hydroxy-2,6-xylidin im Urin ausgeschieden, während nur 3 % unverändert ausgeschieden werden. Die Halbwertszeiten der beiden noch wirksamen Metaboliten MEGX und GX liegen bei 2 bzw. 10 Stunden. Die konvulsive Aktivität von MEGX ist vergleichbar zu Lidocain, während GX keine Krämpfe auslöst. Die Halbwertszeiten von Lidocain und MEGX verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von GX bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.

Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für Glycinoxylidid von etwa 10 h, für Lidocain von 2 bis 3 h gemessen. Bei wiederholter intravenöser Applikation von Lidocain besteht in den genannten Fällen die Gefahr einer Kumulation.

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist pH-abhängig und wird durch Ansäuern des Harns erhöht. Die Clearance liegt bei 0,95 l/min bzw. 10,2 ml/Minute x kg beim Neugeborenen.

Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Feten. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach epiduraler Applikation bei 0,5 bis 0,7. Nach Infiltration des Perineums und paracervikaler Blockade wurden deutlich höhere Konzentrationen im Nabelschnurblut gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit von Lidocain beim Neugeborenen nach Epiduralanästhesie der Mutter beträgt ungefähr drei Stunden, nach Infiltration des Perineums und paracervikaler Blockade war Lidocain noch über 48 Stunden im Urin des Neugeborenen nachweisbar.

Lidocain wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen zahlreiche Untersuchungen an unterschiedlichen Tierarten zur akuten Toxizität von Lidocain vor. Anzeichen einer Toxizität waren ZNS-Symptome. Dazu zählten auch Krampfanfälle mit tödlichem Ausgang. Die beim Menschen ermittelte toxische (kardiovaskuläre oder zentralnervöse Symptome, Krämpfe) Plasmakonzentration von Lidocain wird mit 5 µg/ml bis > 10 µg/ml Blutplasma angegeben.

Mutagenitätsuntersuchungen mit Lidocain verliefen negativ. Dagegen gibt es Hinweise, dass ein bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen aus Lidocain entstehendes Stoffwechselprodukt, 2,6-Xylidin, mutagene Wirkungen haben könnte. Diese Hinweise ergeben sich aus in-vitro-Tests, in denen dieser Metabolit in sehr hohen, fast toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Darüber hinaus zeigte 2,6-Xylidin in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit transplazentarer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre ein tumorigenes Potential. In diesem hochempfindlichen Testsystem wurden bei sehr hohen Dosierungen bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalia) beobachtet. Da eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen nicht hinreichend sicher auszuschließen ist, sollte Lidocain nicht über längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden.

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Allein eine Reduzierung des Fetalgewichtes wurde beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die während der

Trächtigkeit eine Dosis Lidocain erhielten, die fast der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht, wurde von Verhaltenänderungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bestimmte Zubereitungen mit Lidocainhydrochlorid 1 H₂O sind mit alkalischen Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat-haltige Lösungen) inkompatibel und dürfen daher nicht mit diesen gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 6 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 5, 50 und 100 Ampullen zu 2, 5 und 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sofern eine 0,5 %ige Lösung verabreicht werden soll (siehe Abschnitt 4.2) ist die Lösung mit demselben Volumen einer isotonischen Kochsalzlösung zu verdünnen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Combustin Pharmazeutische Präparate GmbH
Offinger Straße 3
88525 Dürmentingen
Tel.: 07371 / 95 27-0
Fax: 07371 / 95 27-125
E-Mail: info@combustin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6138543.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 10.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

11.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig