

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xylocitin®-cor 1 % 10 ml

Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle enthält 10 ml Injektionslösung.

1 ml Injektionslösung enthält 10,00 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Injektionslösung.

pH-Wert: 5,5 bis 6,5; Osmolarität: 270–310 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwerwiegend symptomatische ventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörungen, wenn diese nach Beurteilung des Arztes lebensbedrohend sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapie sollte immer mit einer intravenösen Injektion eingeleitet und durch eine anschließende Infusionsbehandlung fortgesetzt werden, die unter EKG-Überwachung erfolgen soll.

Wird die Therapie nur mit einer Infusion eingeleitet, kann es bis zu zwei Stunden dauern, bevor ein wirksamer Blutspiegel erreicht ist.

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungen empfohlen:

Intravenöse Anwendung

Intravenöse initiale Bolusgabe für Erwachsene

50 bis 100 mg bzw. 1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht (KG) Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (entsprechend 5 bis 10 ml Xylocitin-cor 1 % 10 ml) **langsam intravenös** (maximal 25 mg/Minute) über 2 bis 3 Minuten.

Bei ausbleibender Wirkung kann diese initiale Injektion noch ein- oder zweimal in Abständen von 5 bis 10 Minuten wiederholt werden.

Anschließend sollte eine **Dauerinfusion** von 1 mg/Minute bis max. 4 mg/Minute begonnen werden. Alternativ ist eine Erhaltungsdosis von 30 µg/kg/Minute über 24 bis 30 Stunden möglich.

Unter der Dauerinfusion ist eine Kontrolle der Plasmakonzentration, die auf 3 (1,5 bis 5) µg/ml eingestellt werden sollte, zu empfehlen.

Pro Stunde sollten nicht mehr als 200 bis 300 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O verabreicht werden.

Endotracheopulmonale Anwendung

Erwachsene

Die 2- bis 2,5fache Menge der für die intravenöse initiale Bolusgabe vorgesehenen Dosierung wird über den endotrachealen Tubus appliziert.

Direkt anschließend soll die Herzmassage kurz unterbrochen werden, um 3- bis 5-mal mit großem Atemzugsvolumen zu beatmen. Damit wird eine optimale Verteilung in der Lunge gewährleistet.

Die genaue Dosierung muss für den einzelnen Patienten individuell festgelegt werden. Die Lidocain-Infusion soll unter konstanter Kontrolle von EKG, Blutdruck und Atmung durchgeführt werden. Eine Verlängerung der PQ-Zeit bzw. Verbreiterung des QRS-Komplexes deuten auf Überdosierung hin.

Hinweise

Bei Patienten mit Schock, manifester Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz und/oder ausgeprägter Niereninsuffizienz sollte die Dosis auf ca. 50 % der obigen Richtdosis reduziert werden.

Bei hohen Dosierungen und Patienten mit vorgeschädigtem Myokard muss die Behandlung mit Medikamenten, die die Erregbarkeit des Herzmuskels verringern, vorsichtig erfolgen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht das Risiko der Kumulation von Stoffwechselprodukten.

Die wiederholte Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Lidocain sollte mit Vorsicht erfolgen.

Leberfunktionsstörungen

Bei Leberfunktionsstörungen besteht das Risiko einer Lidocainkumulation. Die wiederholte Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte mit Vorsicht erfolgen.

Ältere

Bei älteren Patienten kann eine Dosisreduzierung notwendig sein, insbesondere, wenn sie unter eingeschränkter Herz-Kreislauf- und/oder Leberfunktion leiden und/oder unter einer Langzeitinfusion von Lidocain stehen. Entsprechend ihrem Alter und ihrem Gesundheitszustand sollten älteren Patienten geringere Dosen verabreicht werden.

Kinder

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O bei Kindern. Für Dosierungsempfehlungen fehlen ausreichende Untersuchungen.

Die American Heart Association empfiehlt in ihren Richtlinien für Kinder eine Initialdosis von 1 mg pro kg Körpergewicht und anschließend, falls erforderlich, eine Dauerinfusion von 20–50 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute. Um ausreichende Plasmaspiegel sicherzustellen, kann eine zweite Injektion mit 1 mg pro kg Körpergewicht zu Beginn der Infusion gegeben werden. Falls die Clearance von Lidocain vermindert ist, wie bei Patienten mit Schock, manifester Herzinsuffizienz oder Herzstillstand, sollte die Infusionsrate 20 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Xylocitin-cor 1 % 10 ml wird intravenös injiziert und anschließend infundiert.

Im Notfall, d. h. wenn es nicht gelingt, innerhalb kurzer Zeit einen venösen Zugang zu legen, kann Lidocain über einen Trachealtubus appliziert werden.

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

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Die Dauer der Behandlung wird für den einzelnen Patienten durch den Arzt festgelegt.

Hinweise

Bei der Anwendung ist zu berücksichtigen, dass bisher für kein Antiarrhythmikum der Klasse I nachgewiesen werden konnte, dass eine Behandlung der Herzrhythmusstörungen eine Lebensverlängerung bewirkt.

Nach initialer Gabe von Xylocitin-cor 1 % 10 ml ist zu berücksichtigen, dass die Defibrillationsschwelle kurzfristig erhöht wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ wie Prilocain, Mepivacain und Bupivacain
- AV-Block II. und III. Grades, ohne verfügbaren Herzschrittmacher
- Innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt oder bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35 %), außer bei Patienten mit lebensbedrohenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Einstellung auf das Antiarrhythmikum bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen. Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z. B. in Abständen von einem Monat mit Standard-EKG bzw. drei Monaten mit Langzeit-EKG und gegebenenfalls Belastungs-EKG). Bei Verschlechterung einzelner Parameter, z. B. Verlängerung der QRS-Zeit bzw. QT-Zeit um mehr als 25 % oder der PQ-Zeit um mehr als 50 % bzw. einer QT-Verlängerung auf mehr als 500 ms oder einer Zunahme der Anzahl oder des Schweregrades der Herzrhythmusstörungen, sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen.

Lidocain kann Arrhythmien verstärken.

Xylocitin®-cor 1 % 10 ml

Xylocitin-cor 1 % 10 ml darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden

- beim Syndrom des kranken Sinusknotens
- bei AV-Block I. Grades
- bei Bradykardie (< 50 Schläge/Minute). Bei Patienten mit Bradykardie, die einhergeht mit ventrikulärer Tachyarrhythmie, kann eine kombinierte Behandlung von Lidocain mit Atropin oder atropinähnlichen Medikamenten, eine andere vorbereitende Therapie oder ein Herzschrittmacher notwendig sein.
- bei deutlich erniedrigtem Blutdruck
- bei Hypokaliämie. Der Kaliumspiegel sollte vor der Behandlung mit Xylocitin-cor 1 % 10 ml normalisiert werden.
- bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder hinterem Septuminfarkt mit Disposition zum AV-Block.

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion kann Lidocain kumulieren und das Risiko von toxischen Wirkungen erhöht sein, da Lidocain hauptsächlich in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden wird. Die wiederholte Behandlung von Patienten mit eingeschränkten Organfunktionen sollte daher vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O wurde über das Auftreten einer malignen Hyperthermie berichtet. Eine Anwendung von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O bei bekannter genetischer Disposition zur malignen Hyperthermie ist zu vermeiden.

Aufgrund der geringen Enzymaktivität besteht bei Neugeborenen die Gefahr einer Methämoglobinämie, die klinisch manifest werden (Zyanose) und eine Behandlung mit Methylenblau erforderlich machen kann. Es gibt Hinweise, dass Lidocain möglicherweise Porphyrin begünstigende Eigenschaften besitzt. Die klinische Signifikanz ist jedoch nicht bekannt. Bei Patienten mit akuter Porphyrin sollte Xylocitin-cor 1 % 10 ml nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Hinweis

Xylocitin-cor 1 % 10 ml enthält 26,6 mg Natrium pro Ampulle (10 ml Injektionslösung), entsprechend 1,33 % 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

Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P-450 1A2 (CYP1A2) oder Cytochrom-P-450 3A4 (CYP3A4) sind, kann die Metabolisierung und damit die Plasmakonzentration von Lidocain und dessen Wirkung beeinflussen:

- Die gleichzeitige Verabreichung von CYP-1A2-Inhibitoren, wie z.B. Fluvoxamin, reduzierte die Elimination von Lidocain bei gesunden Personen drastisch.
- Die gleichzeitige Verabreichung der CYP3A4-Induktoren Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon führt zu reduzierten Lidocainspiegeln.

- Die gleichzeitige Behandlung mit Cimetidin (Inhibitor von CYP3A4) oder Amiodaron (Substrat von CYP3A4) kann einen Anstieg des Lidocainplasmaspiegels bis in den toxischen Bereich verursachen. Diese Kombinationen sollten daher vermieden werden.
- Da Lidocain vollständig durch CYP3A4 metabolisiert wird, kann die Metabolisierung anderer Arzneimittel, die ebenfalls durch dieses Enzym metabolisiert werden, vermindert werden und so erhöhte Plasmaspiegel des Arzneimittels verursachen.
- Die gleichzeitige Behandlung von Patienten mit Xylocitin-cor 1 % 10 ml und Metoprolol, Propranolol oder Nadolol kann zu einem Anstieg des Lidocainplasmaspiegels führen und so dessen toxische Wirkung erhöhen.
- Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit den Calciumantagonisten Diltiazem und Verapamil (Inhibitoren von CYP3A4). Durch eine Abnahme der Lidocain-Clearance kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit mit Kumulationsgefahr.

Eine gleichzeitige Verabreichung eines anderen Antiarrhythmikums der Klasse I sollte wegen der Gefahr des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen vermieden werden.

Die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Xylocitin-cor 1 % 10 ml verlängert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da grundsätzlich eine negative Beeinflussung der kardialen und zentralnervösen Funktion des Fetus möglich ist, sollte Lidocainhydrochlorid 1 H₂O in der Schwangerschaft zur Behandlung ventrikulärer tachykarder Herzrhythmusstörungen nur bei strenger Indikationsstellung unter ärztlicher Überwachung und reduzierter Dosis angewendet werden.

Kontrollierte Untersuchungen an Schwangeren liegen nicht vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren geben keinen Hinweis auf kongenitale Effekte durch Lidocain. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 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-Scores bewirken. Zur Behandlung ventrikulärer tachykarder Herzrhythmusstörungen sollte die Dosis daher soweit wie möglich reduziert und sobald wie möglich beendet werden.

Stillzeit

Lidocain geht in geringer Menge in die Muttermilch über. Eine Gefahr für den Säugling erscheint bei therapeutischen Dosen unwahrscheinlich.

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

Nach einer Notfallsituation und Anwendung von Xylocitin-cor 1 % 10 ml muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, wann der Patient wieder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 3

Die beobachteten Nebenwirkungen sind meist dosis- und altersabhängig sowie abhängig von der Injektions-/Infusionsgeschwindigkeit (siehe auch Abschnitt 4.9). Bei den empfohlenen Dosierungen sind schwere zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen selten beobachtet worden.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen steigt bei Patienten über 65 Jahre an.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Xylocitin-cor 1 % 10 ml wirkt in niedrigen toxischen Dosierungen als zentrales Nervenstimulans, in hohen toxischen Bereichen kommt es zur 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 Lidocainhydrochlorid-1-H₂O-Intoxikation fallen zunächst durch exzitatorische Symptome auf. Sie werden unruhig, klagen über Schwindel, akustische und visuelle Störungen sowie Kribbeln, vor allem an Zunge und Lippenbereich. Die Sprache ist verwaschen, Schüttelfrost und Muskelzuckungen sind Vorboten eines drohenden generalisierten Krampfanfalls. Subkonvulsive Plasmaspiegel von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O führen oft auch zu Schläfrigkeit und Sedierung der Patienten. Die Krampfanfälle sind zuerst von klonisch-tonischer Form. Bei fortschreitender ZNS-Intoxikation kommt es zu einer zunehmenden Funktionsstörung des Hirnstammes mit den Symptomen Atemdepression und Koma bis hin zum Tod.

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Neonatale Methämoglobinämie	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen in Form von Urtikaria, Ödemen, Bronchospasmen oder eines Atemnotsyndroms sowie Kreislaufreaktionen		Überempfindlichkeit (inklusive anaphylaktischer Schock)	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Parästhesien oder Benommenheit können als leichte und vorübergehende Nebenwirkungen auftreten, die in aller Regel keiner therapeutischen Maßnahmen bedürfen		Anhaltendes Schwindelgefühl, Kribbeln, Tinnitus, Desorientierung, Sehstörungen, Tremor, Krämpfe, Bewusstlosigkeit und Atemdepression		Sprachstörungen
Herzerkrankungen			Blutdruckabfall und proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen, die zu starker Beeinträchtigung der Herzfähigkeit mit der möglichen Folge eines Herzstillstandes führen können		Bradykardie und AV-Blockierungen bzw. Asystolie, Erhöhung der Defibrillationsschwelle bei Herz-Kreislauf-Stillstand
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Atemnot bis hin zu Atemstillstand

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

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

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

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Xylocitin-cor 1 % 10 ml
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus). Die Sauerstofftherapie darf nicht bereits bei Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind.
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- Bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein

Beta-Sympathomimetikum langsam intravenös injiziert werden.

- Zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z. B. mit kristalloiden Lösungen).
- Bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) kann mit einem Parasympatholytikum (z. B. Atropin) behandelt werden.
- Bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen der Reanimation durchzuführen.
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z. B. 25 bis 50 mg Thiopental-Natrium) oder mit Diazepam (5 bis 10 mg i. v.) behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht. Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen die obligate Sauerstoffbeatmung ausreicht. Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und ein kurz wirksames Muskelrelaxans verabreicht sowie eine künstliche Beatmung durchgeführt.

Zentral wirkende Analeptika sind bei Intoxikation durch Lidocainhydrochlorid 1 H₂O kontraindiziert!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antiarrhythmika, Klasse Ib
ATC-Code: C01BB01

Lidocain ist ein Antiarrhythmikum vom lokal anästhetischen Typ und gehört zur Gruppe Ib antiarrhythmischer Substanzen nach Vaughan Williams.

Lidocain verlängert die Depolarisation während der Phase 0 des Aktionspotenzials auf der Grundlage der verzögerten transmembranalen Na⁺-Leitfähigkeit, und während der Phase 4 wird der K⁺-Efflux aus dem Reizleitungssystem erhöht. Depolarisationsgeschwindigkeit und Impulsbildung werden dadurch verzögert. Erst in höheren Konzentrationen senkt Lidocain (an isolierten Präparationen) V_{max} und die Membranreaktivität. Die Überleitung von Impulsen von den Purkinje-Fasern auf die Papillarmuskulatur wird verbessert, wodurch Reentry-Mechanismen unterdrückt werden können.

Unter therapeutisch relevanten Plasmaspiegeln dämpft Lidocain konzentrationsabhängig die Antwortbereitschaft der Membran, wodurch die Leitungsgeschwindigkeit verlängert und die effektive Refraktärperiode im His-Purkinje-System verkürzt wird. Das EKG

Xylocitin®-cor 1 % 10 ml

wird bei therapeutischen Plasmaspiegeln wenig beeinflusst (keine Verlängerung des QRS-Komplexes und eine geringe Verkürzung der QT-Zeit). Die Kontraktilität des Herzens, das Schlagvolumen und der Blutdruck werden nur nach Gabe höherer Dosen gesenkt.

Lidocain ist ein Säureamid mit einem pK_a -Wert von 7,9, das in Wasser schlecht löslich ist. Klinisch werden Injektionslösungen verwendet, die das wasserlösliche Lidocainhydrochlorid enthalten.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O fällt die Plasmakonzentration rasch ab ($t_{1/2\alpha}$ -Phase [Verteilung] 8 Minuten), die Eliminationshalbwertszeit (β -Phase) beträgt 1,4 bis 2,1 Stunden. Bei lang dauernder Infusion (> 24 Stunden) nimmt die Plasmahalbwertszeit deutlich zu (3,2 Stunden), eine erhebliche Verlängerung ist bei Leberinsuffizienz (ca. 5 Stunden) zu erwarten.

Therapeutisch relevante Plasmaspiegel liegen zwischen 1,5 und 5,0 $\mu\text{g/ml}$, bei Spiegeln über 5 $\mu\text{g/ml}$ muss mit toxischen Wirkungen gerechnet werden.

Die Bioverfügbarkeit beträgt 100%.

Das Verteilungsvolumen beträgt beim 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 V_D bei 2,7 l/kg.

Lidocain und sein Metabolit Monoethylglycinoxylidid passieren langsam die Blut-Hirnschranke. Lidocain wird an α_1 -saures Glycoprotein gebunden (60 bis 80 %).

Lidocain wird in der Leber durch CYP3A4-abhängige Monooxygenasen rasch metabolisiert. Haupttrichtung der Biotransformation sind die oxydative Entalkylierung, Ringhydroxylierung und Amidhydrolyse. Hydroxyderivate werden konjugiert. Insgesamt werden etwa 90 % der verabreichten Dosis zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin, 4-Hydroxy-2,6-xylidindiglucuronid und in geringem Maß zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinoxylidid und Glycinoxylidid metabolisiert, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit besonders bei länger dauernden Infusionen und bei Niereninsuffizienz kumulieren können. Bei Lebererkrankungen kann die Metabolisierungsrate auf 10 bis 50 % des Normalwertes 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 Stunden bei Erwachsenen bzw. 3 Stunden bei Neugeborenen. Sie kann bei schwerer Herzinsuffizienz auf 4 bis 10 (bis 12) Stunden, bei chronisch alkoholgeschädigter Leber auf 4,5 bis 6 Stunden verlängert sein. Die Halbwertszeiten der beiden noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinoxylidid und Gly-

cinoxylidid liegen bei 2 bis 10 Stunden. Die Halbwertszeiten von Lidocain und Monoethylglycinoxylidid verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von Glycinoxylidid bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.

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

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist pH-abhängig und wird durch Ansäuern des Harns erhöht. Die Clearance liegt bei 0,95 l/min.

Lidocain passiert die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Fetus. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach epiduraler Applikation bei 0,5 bis 0,7. Nach Infiltration des Perineums und parazervikaler 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 parazervikaler Blockade war Lidocain noch über 48 Stunden im Urin der Neugeborenen nachweisbar.

Lidocain wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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 $\mu\text{g/ml}$ bis > 10 $\mu\text{g/ml}$ Blutplasma angegeben.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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 transplazentärer Exposition und nachgeburlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre ein tumorigenes Potenzial. 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.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Allein eine Reduzierung des Fetalgewichtes wurde beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die während der Trächtigkeit eine Dosis Lidocain erhielten, die fast der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht, wurde von Verhaltensänderungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
 Natriumhydroxid
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Xylocitin-cor 1 % 10 ml ist inkompatibel mit alkalischen Lösungen, wie Natriumhydrogencarbonat-haltigen Lösungen, sowie mit Amphotericin B, Methohexital, Phenytoin und Sulfadiazinen und darf daher nicht mit diesen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus farblosem Glas.

Packungen mit
 5 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung,
 10 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna
 Tel.: 034954/247-0
 Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000346.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. Juli 2003

10. STAND DER INFORMATION

02.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt