



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Lidoject®, 1 % Injektionslösung
 Lidoject® sine, 1 % Injektionslösung
 Lidoject® sine 2 %, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lidoject/ Lidoject sine

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Lidoject sine 2 %

2 ml Injektionslösung enthalten 40 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lidoject

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) 2 mg/ml Injektionslösung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lidoject/- sine/- sine 2 % 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. Niedrige 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 ohne Vasokonstriktorzusatz oder 500 mg Lidocainhydrochlorid mit Vasokonstriktorzusatz nicht überschritten werden. Bei Kindern und älteren Patienten muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Für die einzelnen Anwendungsarten werden folgende Einzeldosen von verschiedenen konzentrierten Lidocainhydrochloridhaltigen Injektionslösungen empfohlen (die Angaben gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße):

Oberflächenanästhesie	bis zu	150 mg	15 ml	1 %
	bzw. bis zu	300 mg	15 ml	2 %
Hautquaddeln	pro Quaddel bis zu	20 mg	2 ml	1 %
Infiltration	bis zu	300 mg	15 ml	2 %
Infiltrations- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde	bis zu	300 mg	15 ml	2 %
periphere Nervenblockade	bis zu	150 mg	15 ml	1 %
	bzw. bis zu	300 mg	15 ml	2 %
Stellatum-Blockade	bis zu	100 mg	10 ml	1 %

Soweit die anzuwendende Menge von Lidoject 1 % Injektionslösung das Volumen von 15 ml voraussichtlich überschreitet, ist eine Konservierungsmittelfreie Lösung vorzuziehen, um die Applikation großer Mengen des Konservierungsmittels zu vermeiden.

Da Lidoject 1 % Injektionslösung Konservierungsmittel (Methyl-4-hydroxybenzoat) enthält, darf es bei einer intrathekalen, intracisternalen oder einer intra- oder retrobulbären Injektion nicht angewendet werden.

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O kann mit einem vasokonstriktorischen 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 mittellang wirkenden Substanzen unverzichtbar sein. Lidocainhydrochlorid mit Epinephrinzusatz sollte nur für Anästhesien im Gesichtsbereich (Zahn, Mund, Kiefer) eingesetzt werden.

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

Bei Patienten mit zerebralem Anfallsleiden muss verstärkt auf die Manifestation zentralnervöser Symptome geachtet werden. Auch bei nicht hohen Lidocain-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. Eine stete Kontrolle der Funktionsparameter ist auch nach Abklingen der lokalanästhetischen

Wirkung erforderlich. Dennoch kann die lokale oder regionale Nervenblockade das anästhesiologische Verfahren der Wahl sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine verkürzte Wirkzeit der Lokalanästhetika beobachtet. Dies wird auf einen beschleunigten Transport des Lokalanästhetikums in die Blutbahn, auf eine Azidose und ein gesteigertes Herz-Zeit-Volumen zurückgeführt (siehe auch Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten (Personen ab 65 Jahre)

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

Kinder

Für Kinder sind Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen. Für die Anwendung zur Anästhesie bei Kindern sollten niedrig konzentrierte Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Lösungen (0,5 %) gewählt werden.

Art der Anwendung

Lidoject/- sine/- sine 2 % wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Anästhesieverfahren intrakutan oder subkutan injiziert, in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration) oder in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert. Lidoject/- sine/- sine 2 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung des jeweiligen Anästhesieverfahrens 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.

Bei Mehrfachentnahmeflaschen besteht ein höheres Risiko einer mikrobiologischen Kontaminierung als bei Behältnissen zur Einmalentnahme.

Um eine Kontaminierung zu verhindern, sollten folgende Hinweise eingehalten werden:

- Gebrauch eines sterilen Einmal-Injektionsbestecks
- Benutzen einer sterilen Nadel und Spritze für jede neue Entnahme aus der Flasche
- Verhinderung des Eintretens von verunreinigtem Material oder Flüssigkeiten in eine Mehrfachentnahmeflasche
- Niemals Kanülen in angebrochenen Lösungen belassen

Lidoject darf nicht re-sterilisiert werden.

Zusätzlich für Lidoject sine/- sine 2 %

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

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- bei kardiogenem oder hypovolämischem Schock

Zusätzlich für Lidoject 1 % Injektionslösung

- in der Geburtshilfe
- bei Überempfindlichkeit gegen Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
- Lidoject enthält Konservierungsmittel (Methyl-4-hydroxybenzoat). Es darf daher nicht bei einer intrathekalen, intracisternalen oder einer intra- oder retrobulbären Injektion angewendet werden.

Zusätzlich sind die allgemeinen und speziellen Gegenanzeigen für die verschiedenen Lokal- und Regionalanästhesieverfahren zu berücksichtigen.

Zusätzlich für Lidoject sine

- in der Geburtshilfe bei einer drohenden oder bereits bestehenden Blutung zur Epiduralanästhesie

Zusätzlich für Lidoject sine 2 %

- in der Geburtshilfe

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.

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankung
- Myasthenia gravis
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet
- älteren Patienten und Patienten mit einem schlechten Gesundheitsstatus
- Patienten mit partiellem oder komplettem Herzblock, da die Erregungsleitung durch Lokalanästhetika beeinträchtigt werden kann.

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da Lidocainhydrochlorid 1 H₂O 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 Lidocain bekannt, so muss mit einer Kreuzallergie gegen andere Säureamid-Lokalanästhetika gerechnet 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 einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion legen (Volumensubstitution)

- die Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- zur zusätzlichen Verwendung eines Vasokonstriktorzusatzes siehe Abschnitt 4.2
- die korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor der Injektion sorgfältig in 2 Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (aufgrund verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- die Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- Prämedikation vor größeren Regionalanästhesien nicht vergessen! (In der Prämedikation sollte - besonders wenn größere Mengen des Lokalanästhetikums injiziert werden müssen - ein kurz wirksames 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 schwereren 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. Lidoject/- sine/- sine 2 % ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.



Gleichzeitige Behandlung mit Blutgerinnungshemmern

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzen, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmasersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, der Quick- bzw. INR-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O durchgeführt werden. Gegebenenfalls ist die Antikoagulanzientherapie zeitig genug abzusetzen.

Gleichzeitige Behandlung mit niedermolekularen Heparinen

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

Gleichzeitige Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse III

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

Gleichzeitige Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten 5 Tagen vor der geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O 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 Seda-

tiva, die ebenfalls die Funktion des Zentralnervensystems (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 Lidocainhydrochlorid 1 H₂O 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 Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Clearance von Lidocain herabsetzen (wie z. B. Cimetidin, Diltiazem, Verapamil oder Propranolol bzw. andere Betablocker), können dann potenziell toxische Plasmakonzentrationen hervorrufen, wenn Lidocain wiederholt in hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum angewendet wird. Daher sollten derartige Wechselwirkungen klinisch nicht relevant sein, wenn Lidocain kurzfristig in der empfohlenen Dosierung angewendet wird.

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Lidocainhydrochlorid 1 H₂O verlängert.

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 geben keinen Hinweis auf kongenitale Effekte durch Lidocain. Tierexperimentelle Studien haben eine 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.

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

Bei operativer oder großflächiger Anwendung von Lidocainhydrochlorid 1 H₂O 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 Lidocainhydrochlorid 1 H₂O entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5–10 Mikrogramm Lidocain pro ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und das Herzkreislaufsystem.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle Seite 4

Die sicherste Prophylaxe besteht in der genauen Einhaltung der empfohlenen Dosierung von Lidoject/- sine/- sine 2 %, deren Wirkung unbedingt ärztlich überwacht werden muss (visueller und verbaler Patientenkontakt), sowie in sorgfältigem Aspirieren vor Injektion der Lösung.

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

Ein Blutdruckabfall kann ein erstes Zeichen für eine relative Überdosierung im Sinne einer kardiotoxischen Wirkung sein (siehe Abschnitt 4.9).

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



Nebenwirkungen:

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen in Form von Urtikaria, Ödem und Bronchospasmus, anaphylaktische Reaktionen/Schock (z. B. Atemnotsyndrom, Kreislaufreaktionen)
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien, Schwindel	Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krämpfe, Kribbeln um den Mund, Taubheit der Zunge, akustische und visuelle Störungen, Zittern, Tinnitus, Sprachstörungen, Unterdrückung des ZNS)	Neuropathie, Verletzung der peripheren Nerven
Augenerkrankungen			Doppeltsehen
Herzkrankungen	Bradykardie		
Gefäßerkrankungen	niedriger Blutdruck, Bluthochdruck		Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen		

Lidocain zur Epiduralanästhesie erhalten hatte, berichtet wurde.

Zusätzlich für Lidoject 1 % Injektionslösung Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen und selten Bronchospasmen (Bronchialkrampf) hervorrufen.

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 (15-60 Minuten nach Injektion), was auf den langsameren Anstieg der Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut zurückzuführen ist.

Symptome einer Überdosierung

Bei unsachgemäßer Anwendung einer zu großen Menge von Lidocain verläuft die Intoxikation in 2 Phasen. Zunächst kommt es zu exzitatorischen zentralen und kardialen Symptomen: Erregung, Unruhe, Schwindel, akustische und visuelle Störungen, periorales Kribbeln, verwaschene Sprache, Nausea, Erbrechen, Zittern und Muskelzuckungen als Vorzeichen eines Krampfanfalls. An kardiovaskulären Symptomen können Rhythmusstörungen, Tachykardie, Hypertension und eine Hautrötung auftreten. Bei fortschreitender Intoxikation kommt es zu einer Depression zentraler und kardialer Funktionen mit Koma, Atem- und Kreislaufstillstand. Erstes Symptom ist dabei häufig die Hypotension. Bei versehentlicher intravasaler Anwendung von Lidocain können exzitatorische Symptome fehlen. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Zufuhr von Lidocain sofort unterbrochen werden. Die Applikation von Sauerstoff wird empfohlen. Die weitere Therapie erfolgt je nach Ausprägung der Intoxikation symptomatisch: Bei Krampfanfall ist die intravenöse Gabe von Diazepam angezeigt, bei Atem- und Kreislaufstillstand sind die allgemeinen Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation durchzuführen.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide

ATC-Code: N01BB02

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O 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 parasympholytische 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 Aktionspotenzials notwendige plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität verringert ist. Lidocain dringt vom Zellinneren in den geöffneten Natrium-Kanal der Zellmembran ein und blockiert durch Besetzung einer spezifischen Bindungsstelle dessen Leitfähigkeit. Eine direkte Wirkung des in die Zellmembran eingelagerten Lidocains ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung. Da Lidocain jedoch, um an seinen Wirkort zu gelangen, zunächst in die Zellen eindringen muss, ist die Wirkung vom pK_a -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 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

Verteilung

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

Nach intramuskulärer Injektion von 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (Interkostalblock) wurde C_{max} im Plasma mit 6,48 Mikrogramm Lidocain/ml bestimmt. Die t_{max} nach intramuskulärer Applikation wurde zu 5-15 min ermittelt, bei Dauerinfusion wird der Steady-State-Plasmaspiegel erst nach 6 h (Bereich 5-7 h) erreicht. Therapeutische Wirkspiegel stellen sich aber bereits nach 15-60 min ein. Im Vergleich hierzu lagen die C_{max} -Werte nach subkutaner Gabe bei 4,91 Mikrogramm Lidocain/ml (Vaginalapplikation) bzw. bei 1,95 Mikrogramm Lidocain/ml (Abdominalapplikation). Das Verteilungsvolumen (VD) beträgt bei Gesunden 1,5 l/kg (Bereich 1,3–1,7 l/kg),

ist bei Herzinsuffizienz erniedrigt auf 0,8–1,0 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 Monoethylglycinylylidid passieren langsam die Blut-Hirn-Schranke. Lidocain wird an alpha-1-saures Glycoprotein gebunden (60–80 %).

Biotransformation und Elimination

Lidocain wird in der Leber durch Monoxygenasen rasch metabolisiert. Hauptrichtung 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-xylidylglucuronid und in geringerem Maß zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinylylidid und Glycinylylidid metabolisiert, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit besonders bei längerdauernden Infusionen und bei Niereninsuffizienz kumulieren können. Bei Lebererkrankungen kann die Metabolisierungsrate auf 10-50 % des Normalwerts abfallen.

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

Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,5-2 h bei Erwachsenen bzw. 3 h bei Neugeborenen. Sie kann bei schwerer Herzinsuffizienz auf 4-10 (-12) h, bei chronisch alkoholgeschädigter Leber auf 4,5-6 h verlängert sein.

Die Hauptmetaboliten von Lidocain sind Monoethylglycinylylidid (MEGX), Glycinylylidid (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 h. 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für Glycinylylidid von etwa 10 h, für Lidocain von 2-3 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 • kg beim Neugeborenen.

Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Feten. Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung im Fetus ist geringer als bei der Mutter, was beim Fetus zu geringeren Gesamtplasmakonzentrationen führt als bei der Mutter. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach epiduraler Applikation bei 0,5-0,7. 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 3 h, nach Infiltration des Perineums und parazervikaler Blockade war Lidocain noch über 48 h im Urin der 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 Mikrogramm/ml bis > 10 Mikrogramm/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 transplazentärer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre ein tumorignes 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.

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

- Natriumhydrogencarbonat
- Wasser für Injektionszwecke

Zusätzlich für Lidoject 1 % Injektionslösung

- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lidoject/- sine
3 Jahre

Lidoject sine 2 %
4 Jahre

Lidoject
Cave: Niemals Kanüle in angebrochener Durchstechflasche belassen!
Der Inhalt der Durchstechflasche sollte nur innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Entnahme verwendet werden.

Lidoject sine/- sine 2 %
Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung des Behältnisses erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lidoject
Packungen mit 1, 5, 50, 100 und 200 Durchstechflaschen mit je 50 ml Injektionslösung

Lidoject sine
Packungen mit 5, 50, 100 und 500 Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung

Lidoject sine 2 %
Packungen mit 5, 10 und 100 Ampullen mit je 2 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lidoject
6368154.00.00

Lidoject sine
3000377.01.00

Lidoject sine 2 %
3000377.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Lidoject
Erteilung der Zulassung:
15. November 2002

Lidoject sine
Erteilung der Zulassung:
17. Februar 2003

Lidoject sine 2 %
Erteilung der Zulassung:
12. November 1999
Verlängerung der Zulassung:
14. Januar 2008

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig