1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xylocitin® 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) **0,001 %** (1:100 000) Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle enthält 2 ml Injektionslösung.

1 ml Injektionslösung enthält:
20,000 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O (entsprechend 18,80 mg Lidocainhydrochlorid)
0,018 mg Epinephrinhydrogentartrat (Ph. Eur.) (entsprechend 0,01 mg Epinephrin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
0,5 mg/ml Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E 223) (entsprechend 0,34 mg SO_2)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Injektionslösung.
pH-Wert: 3,0 bis 5,0; Osmolarität: 250 - 320 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale Schmerzausschaltung (Infiltrations- und Leitungsanästhesie) im Zahn-, Mund- und Kieferbereich

Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) wird bei Erwachsenen und Kindern angewendet, wobei bei der Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren besondere Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 4.2).

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. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Kinder
Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Kindern unter 4 Jahren geboten. Die zu injizierende Menge sollte anhand des Alters und des Gewichtes des Kindes und des Ausmaßes der Operation bestimmt werden.

Die Anästhesie-Methode sollte sorgfältig ausgewählt werden. Schmerzhafte Anästhesie-Techniken sollten vermieden werden. Das Verhalten des Kindes sollte während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Die durchschnittliche Dosis, die zu verwenden ist, beträgt zwischen 20 bis 30 mg Lidocainhydrochlorid pro Eingriff. Alternativ kann die Dosis in mg von Lidocainhydrochlorid, die Kindern verabreicht werden darf, nach der folgenden Formel berechnet werden:
Gewicht des Kindes (in kg) x 1,33.
Eine Verabreichung von 5 mg Lidocainhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht darf nicht überschritten werden.

Jugendliche ab 15 Jahre und Erwachsene
Bei durchschnittlicher Körpergröße und einmaliger (einzeitiger) Anwendung:

Zur Infiltrations- bzw. Leitungsanästhesie sind in Abhängigkeit von der verwendeten Methode jeweils 1 bis 2 ml (entsprechend den anatomischen Gegebenheiten 0,2 bis 0,3 ml in palatinalen Bereichen) Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) zu applizieren.

Bei der intraligamentären Anästhesie werden 0,2 bis 0,4 ml Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) jeweils mesial und distal (bei Molaren zusätzlich palatinal) in den Sulcus des entsprechenden Zahnes eingespritzt.

Da bei der Anwendung in der Mundhöhle eine schnelle Resorption von Substanzen erfolgt, sollte eine Maximaldosis von 200 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O mit Vasokonstriktorzusatz nicht überschritten werden. Zur Vermeidung Epinephrin-bedingter Nebenwirkungen darf bei einer Nervenblockade nicht mehr als 0,25 mg Epinephrin verabreicht werden.

25 ml Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) enthalten 500 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O und 0,25 mg Epinephrin.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. veränderter Plasmaeiweißbindung (z. B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Karzinomerkrankungen, 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 Lidocainhydrochlorid-1-H_2O-Dosen muss mit einer gesteigerten Krampfbereitschaft gerechnet werden. Beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom können allergische, toxische Reaktionen des Nervensystems auf Lokalanästhetika vermehrt auftreten.

Art und Dauer der Anwendung
Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) wird in Abhängigkeit vom jeweiligen Anästhesieverfahren unter die Mundschleimhaut (Infiltrationsanästhesie) oder in den Sulcus eines Zahnes (intraligamentäre Anästhesie) eingespritzt bzw. durch gezielte Punktion im Gewebe in die Nähe eines Nervenstammes (Leitungsanästhesie) appliziert.

Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Eine wiederholte Anwendung von Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.

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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- Hyperthyreose
- schwere Störungen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems am Herzen
- akut dekompensierte Herzinsuffizienz
- Schock
- intravasale Injektion
- Bronchialasthmatiker mit Sulfit-Überempfindlichkeit (aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit).

Wegen der gefäßverengenden Wirkung des Epinephrin-Anteils darf Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) weiterhin nicht angewendet werden bei

- Betäubungen in Endstromgebieten der Blutgefäße
- Glaukom mit engem Kammerwinkel
- paroxysmalen Tachykardien oder hochfrequenter absoluter Arrhythmie.

Die Anwendung von Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminooxidase(MAO)-Hemmstoffen, da diese Wirkstoffe die Herz-Kreislauf-Wirkungen des Epinephrins verstärken können. Das kann bis zu 14 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmstoffen zutreffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Nieren- oder Lebererkrankung
- Gefäßverschlüssen
- Arteriosklerose
- Myasthenia gravis
- Nervenschädigung durch Diabetes mellitus
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen dürfen nicht mehr als 500 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O und nicht mehr als 0,25 mg Epinephrin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf eine gute Auffüllung des Kreislaufs zu achten. Bestehende Hypovolämien müssen behoben werden.

Ist eine Allergie gegen Lidocainhydrochlorid 1 H_2O bekannt, so muss mit einer Kreuzallergie gegen andere Säureamid-Lokalanästhetika gerechnet werden.

Weiterhin sollten zur Vermeidung von Nebenwirkungen folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (mehr als 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- nicht in infizierte Gebiete injizieren
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

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.

Es ist zu beachten, dass unter der Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzien, wie z. B. Heparin), nicht-steroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Ggf. sollten die Blutungszeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe vor Anwendung von Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) durchgeführt werden. Gegebenenfalls ist die Antikoagulanzientherapie zeitig genug abzusetzen.

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

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Lidocainhydrochlorid 1 H_2O wurde über das Auftreten einer malignen Hyperthermie berichtet. Eine Anwendung von Lidocainhydrochlorid 1 H_2O bei bekannter genetischer Disposition zur malignen Hyperthermie ist zu vermeiden.

Nach der Verabreichung von Epinephrin/Adrenalin bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom oder katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie wurden Fälle von QTc-Verlängerung und Torsade de pointes berichtet.

Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreakionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Kinder
Bei Kindern sollte man erwägen, ob nicht die Anwendung eines länger wirkenden Lokalanästhetikums ohne Epinephrin-Zusatz ausreicht, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Falls die Anwendung eines Epinephrin-Zusatzes erforderlich ist, sollte die Dosis anhand des Alters und des Gewichtes des Kindes und des Ausmaßes der Operation bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die intraligamentäre Anästhesie mit Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) sollte im Milchgebiss wegen einer möglichen Schädigung der Zahnkeime bleibender Zähne nicht durchgeführt werden.

Ältere Menschen
Bei Patienten im hohen Alter darf Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Auch bei älteren Patienten sollte man erwägen, ob nicht die Anwendung eines länger wirkenden Lokalanästhetikums ohne Epinephrin-Zusatz ausreicht, um den gewünschten Effekt zu erzielen.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen:
Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle (2 ml Injektionslösung), d.h., es ist nahezu „natriumfrei".
Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreakionen und Bronchospasmen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch den Zusatz von Epinephrin ist die Wirkungsdauer von Lidocainhydrochlorid 1 H_2O im Verhältnis zur gleichen Menge des Lokalanästhetikums ohne den gefäßverengenden Zusatz verlängert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) und Secale-Alkaloiden (wie z. B. Ergotamin) kann aufgrund des Epinephrin-Anteils ein ausgeprägter Blutdruckabfall auftreten.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) und trizyklischen Antidepressiva oder MAO-Hemmern siehe Abschnitt 4.3.

Bei Gabe von Inhalationsanästhetika, insbesondere von Halothan, muss beachtet werden, dass diese das Myokard gegenüber Katecholaminen, wie Epinephrin, sensibilisieren.

Durch die Anwendung von Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) kann die Wirkung oraler Antidiabetika abgeschwächt werden, da Epinephrin zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung in der Bauchspeicheldrüse führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Ether beschrieben.

Vorsicht ist geboten beim 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 Arzneimittelgruppen heben die Krampfschwelle des ZNS an.

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

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen am kardiovaskulären System und am ZNS hervor.

Die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) verlängert.

Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B_1) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eine Anwendung von Lidocain und Epinephrin 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 Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Lidocain geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Gefährdung des Säuglings nach einer Lokalanästhesie der Mutter erscheint unwahrscheinlich.

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

Es muss vom Zahnarzt/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 H_2O entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 bis 10 µg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O pro ml auftreten können, sind methodisch, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und das Herz-Kreislauf-System.

Methodisch bedingt
Infolge der Injektion zu großer Injektionslösungsmengen.
Durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß (siehe Abschnitt 4.9).

Pharmakodynamisch bedingt
Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100) kommt es aufgrund des Lidocain-Anteils zu allergischen Erscheinungen in Form von Urtikaria, Ödem, Bronchospasmus und Atemnot sowie zu Beeinträchtigungen des Kreislaufs.

Pharmakokinetisch bedingt
Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Nach Lokalanästhesie mit Lidocainhydrochlorid 1 H_2O, vor allem bei Epinephrin-haltigen Zubereitungen, wurde gelegentlich eine trockene Alveole mit verstärkter Tendenz zur Nachblutung beobachtet.

Durch den Epinephrin-Anteil können Herzklopfen, Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und pektanginöse Beschwerden verursacht werden. Dies gilt insbesondere bei Überdosierung bzw. bei erhöhter Empfindlichkeit des Patienten (z. B. bei Hyperthyreose).

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
Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensitätsstärke gliedern in:

a) Zentralnervöse Symptome

- Leichte Intoxikation:
Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

- Mittelschwere Intoxikation:
Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

Schwere Intoxikation:
Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod

b) Kardiovaskuläre Symptome

- Leichte Intoxikation:

Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigter Herzschlag, beschleunigte Atmung

- Mittelschwere Intoxikation:
Beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

- Schwere Intoxikation:
Schwere Zyanose, Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie)

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel:

- Sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000)
- 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 beim 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 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 Sauerstoffbeatmung zur Behandlung 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 Lokalanästhetika kontraindiziert!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika; Amide; Lidocain, Kombinationen
ATC-Code: N01BB52

Lidocainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und mittellang anhaltender reversibler Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens. Es wird angenommen, dass die Wirkung durch Blockade spannungsabhängiger Na^+-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird.

Lidocainhydrochlorid-Injektionslösung hat einen pH-Wert von 4,0 bis 5,5. Das Verhältnis von ionisierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt. Der Wirkstoff gelangt zunächst durch die Nervenmembran zur Nervenfaser als basische Form, wirkt aber als Lidocain-Kation erst nach Reprotonierung. Bei niedrigen pH-Werten, z. B. im entzündlich veränderten Gewebe, liegen nur geringe Anteile in der basischen Form vor, so dass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.

Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

Epinephrin führt lokal zu Vasokonstriktion. Hierdurch wird Lidocain langsamer in den Intravasalraum aufgenommen. Damit wird über einen längeren Zeitraum eine höhere Konzentration des Lokalanästhetikums am Wirkort erzielt. Die verzögerte Resorption verringert darüber hinaus auch das Auftreten unerwünschter systemischer Nebenwirkungen von Lidocain.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lidocainhydrochlorid 1 H_2O ist sehr hydrophil. Nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion erfolgt eine allmähliche Umverteilung in Abhängigkeit von den Durchblutungsverhältnissen und dem pH-Wert der Gewebeflüssigkeit. Nach maxillar-buccaler Infiltrationsanästhesie mit 36 mg Lidocain wurde nach 30 min eine maximale Plasmakonzentration von 0,31 µg/ml erreicht (n = 5).

Lidocain wird zu 60 bis 80 % an Plasmaproteine gebunden (vornehmlich α_1-saures Glykoprotein). Die Plasmaeliminationshalbwertszeit bei gesunden Erwachsenen beträgt 1,5 bis 2,0 Stunden, bei schwerer Herzinsuffizienz ist sie auf 4 bis 10 Stunden, bei chronisch alkoholgeschädigter Leber auf 4,5 bis 6 Stunden verlängert.

Lidocain wird durch Monooxygenasen metabolisiert, die Hydroxy-Derivate werden konjugiert und über die Niere ausgeschieden, 5 bis 10 % bleiben unverändert. Zu einem kleinen Teil entstehen zwei pharmakologisch wirksame Metaboliten. In Spuren ist 2,6-Xyli-

din nachweisbar. Bei Niereninsuffizienz wird die Ausscheidung für Lidocain etwas, für den wirksamen Metaboliten Glycinxylidid auf 10 Stunden verlängert.

Die lokale Applikation von Epinephrin führt am Applikationsort zu Vasokonstriktion und damit zu einer verzögerten Umverteilung und verlängerten Wirkdauer des Lokalanästhetikums (Faktor 2 bis 3). Nach der intravasalen Aufnahme von Lidocain hat Epinephrin keinen Einfluss mehr auf das Lokalanästhetikum.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Es liegen zahlreiche Untersuchungen an unterschiedlichen Tierarten zur akuten Toxizität von Lidocain vor. Ausgeprägte Effekte auf das ZNS wurden im Dosisbereich um 5 mg/kg nach intravenöser und 30 bis 50 mg/kg nach subkutaner Applikation beobachtet. In höheren Dosen traten dann Todesfälle vor allem durch Konvulsionen auf.

Die beim Menschen ermittelte toxische (kardiovaskuläre oder zentralnervöse Symptome) Plasmakonzentration resp. Krampfschwellendosis von Lidocain wird mit 5 µg/ml bis > 10 µg/ml Blutplasma angegeben.

In Untersuchungen zur akuten Toxizität von Epinephrin wurden LD_{50}-Werte von 0,2 mg/kg KG bei der Maus und 0,04 mg/kg KG bei der Ratte nach intravenöser Applikation bestimmt.

Die Toxizität der Kombination nimmt mit steigender Epinephrinkonzentration zu.

Chronische Toxizität
Untersuchungen mit wiederholter Anwendung bis zu 6 Monaten an Ratten und Hunden ergaben bei der Ratte keine Hinweise auf pathologische Veränderungen durch Lidocain. Beim Hund war bei einer Dosierung von 30 mg/kg KG s.c. und 50 bis 60 mg/kg KG p.o. ein fettiger Umbau der Leber mit peripherer und perilobulärer Verteilung zu beobachten.

Weitere Symptome beruhten vorwiegend auf den pharmakologischen Eigenschaften von Lidocain.

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität der Kombination von Lidocain mit Epinephrin liegen nicht vor.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
Es gibt 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, nahezu toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Dafür, dass auch die Muttersubstanz Lidocain selbst mutagen ist, gibt es derzeit keinen Anhalt.

Mutagene Wirkungen von Epinephrin sind unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen hinreichend sicher auszuschließen.

In einer Kanzerogenitätsstudie mit transplazentarer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre mit sehr hohen Dosen 2,6-Xylidin an Ratten wurden in diesem hochempfindlichen Testsystem bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalia) beobachtet.

Eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen erscheint nicht völlig unwahrscheinlich. Daher sollte Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) nicht über längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden.

Kanzerogenitätsstudien (2 Jahre per inhalationem) mit Epinephrin an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

Untersuchungen zur Kombination von Lidocain und Epinephrin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität
Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Die embryo-fetale Dosis im Verhältnis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,4 bis 1,3.

Die Frequenz kongenitaler Anomalien insgesamt war nicht erhöht bei Kindern, deren Mütter während der ersten Schwangerschaftsmonate eine Lokalanästhesie mit Lidocain erhalten hatten. Zugleich war die Frequenz kongenitaler Anomalien nicht größer als erwartet bei Kindern, deren Mütter eine Lokalanästhesie mit Lidocain zu verschiedenen Zeitpunkten während der Schwangerschaft erhalten hatten.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an der Ratte nach intraperitonealer bzw. subkutaner Applikation von Lidocain ergaben bei Dosen bis zu 56 mg/kg KG keine Hinweise auf teratogene Effekte. Bei der Anwendung von Lidocain beim parazervikalen Block wie auch während Epiduralanästhesien ist über Bradykardien des Ungeborenen berichtet worden.

Bei Neugeborenen, die pränatal (1. bis 3. Trimenon) einer Exposition gegenüber Lokalanästhetika, darunter auch Lidocain, ausgesetzt waren, ist von neurologischen Verhaltensänderungen berichtet worden.

Tierexperimentell sind bei der Ratte nach intramuskulärer Applikation von 6 mg Lidocain pro kg KG bei Jungtieren neurologische Verhaltensänderungen aufgetreten.

Lidocainhydrochlorid 1 H_2O wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

Epinephrin passiert die Plazenta. Es ist nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.

Untersuchungen zur Kombination von Lidocain und Epinephrin liegen nicht vor.

Lokale Verträglichkeit
Die Prüfung der lokalen Toxizität von Lidocain an verschiedenen Tierspezies hat keine Hinweise auf irreversible Gewebeschäden

ergeben. Epinephrin kann konzentrationsabhängig Gewebsnekrosen hervorrufen. Für die Kombination ist eine Verstärkung dieser reversiblen Effekte auf Gewebe beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E 223)
Natriumchlorid
Salzsäure 36 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Xylocitin 2 % mit Epinephrin (Adrenalin) 0,001 % (1:100 000) ist inkompatibel mit alkalischen Lösungen, wie Natriumhydrogencarbonat-haltigen Lösungen, sowie mit Amphotericin B, Methohexital, Phenytoin, Sulfadiazinen, sämtlichen Oxidationsmitteln und Schwermetallionen und darf daher nicht mit diesen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
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
10 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung,
100 (5x20) Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung,
100 (5x20) Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung (Klinikpackung).

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 Str. 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000373.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05. März 2003

10. STAND DER INFORMATION

07.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.