Gebrauchsinformation und Fachinformation

Xyloneural 1 % Durchstechflasche
Xyloneural forte 2 % Durchstechflasche
Injektionslösung
Lidocainhydrochlorid 1 H_20

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xyloneural und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xyloneural beachten?
   2.1 Nicht anwenden
   2.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
   2.3 Wechselwirkungen
   2.4 Hinweise zu sonstigen Bestandteilen
3. Wie ist Xyloneural anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xyloneural aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Zusätzliche Angaben für Fachkreise

1. Was ist Xyloneural und wofür wird es angewendet?

Was ist Xyloneural?
Xyloneural ist ein Arzneimittel zur örtlichen Betäubung (Lokalanästhetikum) vom Säureamid-Typ (Carbonsäureamid des Anilins).

Wofür wird Xyloneural angewendet?
Das Anwendungsgebiet ist die lokale und regionale Nervenblockade zur Schmerztherapie.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung beachten?

2.1 Nicht anwenden

Xyloneural darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ sind, falls nicht eine schrittweise Testung unter optimalen Sicherheitsbedingungen durchgeführt wird,

- wenn Sie allergisch gegenüber Methyl-4-hydroxybenzoat (Paraben) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems,
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz (akutes Versagen der Herzleistung),
- bei kardiogenem oder hypovolämischem Schock,
- in der Geburtshilfe (gilt nur für 2 %ige Injektionslösung).

Spezielle Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie
Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für 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 unter 2.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

2.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Im Folgenden wird beschrieben, wann Xyloneural nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden darf. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Xyloneural darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden
- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Myasthenia gravis
- bei Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?
Für Kinder sind Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen. Für die Anwendung zur Anästhesie bei Kindern sollten niedrig konzentrierte Lidocainhydrochlorid-Lösungen gewählt werden.

Was ist bei älteren Menschen zu berücksichtigen?
Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Xyloneural auftreten.

Was muss in Schwangerschaft/Geburtshilfe/Stillzeit beachtet werden?
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 Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Präklinische Sicherheitsdaten in Abschnitt 7).

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

Lidocain passiert die Plazenta rasch. Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine Dämpfung des ZNS und damit eine Senkung des Apgar-Score bewirken. Die Verwendung von Lidocain bei der Parazervikalblockade kann zu einer Tachykardie oder Bradykardie des Fötus führen. Eine akzidentielle Injektion in die Subkutis des Fötus während

einer Parazervikal- oder Perinealblockade kann zu Apnoe, Hypotonie und Krampfanfällen führen und stellt ein lebensbedrohliches Risiko für das Neugeborene dar.

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

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen bei der Anwendung beachtet werden?

- 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.
- 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 einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- 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

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 Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, wie z.B. Heparin), nicht-steroidalen-Antirheumatika (NSAR) 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. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive 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 (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Xyloneural durchgeführt werden. Gegebenenfalls ist die Antikoagulantientherapie zeitig genug abzusetzen.

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

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.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung von Xyloneural muss Ihr Arzt im Einzelfall entscheiden, ob Sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen dürfen.

2.3 Wechselwirkungen

Arzneimittel können sich gegenseitig beeinflussen, so dass ihre Wirkung dann stärker oder schwächer ist als gewöhnlich. Bitte informieren Sie deshalb Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Xyloneural?

- Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Xyloneural.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Xyloneural und Secale-Alkaloiden (wie z.B. Ergotamin) oder Epinephrin kann ein ausgeprägter Blutdruckabfall 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 Aprindin und Xyloneural ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.
- Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Therapie mit Propranolol, Diltiazem und Verapamil. Durch eine Abnahme der Lidocainhydrochlorid 1 H_2O-Clearance kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit mit Kumulationsgefahr.
- Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen am kardiovaskulären System und ZNS hervor.
- Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe des H_2-Antagonisten Cimetidin. Durch eine Abnahme der Leberdurchblutung und Hemmung mikrosomaler Enzyme können bereits nach Interkostalblockade toxische Lidocain-Plasmaspiegel auftreten.

Welche anderen Arzneimittel werden in ihrer Wirkung durch Xyloneural beeinflusst?
Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien wird durch Xyloneural verlängert.

2.4 Hinweise zu sonstigen Bestandteilen

Xyloneural Durchstechflaschen enthalten in 50 ml Lösung etwa 3,3 mmol (76 mg) Natrium. Wenn sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

In 15 ml Lösung sind weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium enthalten. Das heißt, eine Menge bis zu 15 ml Xyloneural ist nahezu „natriumfrei“.
15 ml Lösung entspricht 150 mg Lidocainhydrochlorid bei Xyloneural 1 % oder 300 mg Lidocainhydrochlorid bei Xyloneural forte 2 %.

3. Wie ist Xyloneural anzuwenden?

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen

- 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.
- Bei Applikation in Gewebe, aus denen eine schnelle Resorption von Substanzen erfolgt, sollte eine Einzeldosierung von 300 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O nicht überschritten werden.
- Bei Kindern und älteren Patienten muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Allgemeine Dosierungsanleitung zu Lidocainhydrochlorid
Für die einzelnen Anwendungsarten gelten als Einzeldosen für Heranwachsende über 15 Jahren und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße folgende Empfehlungen von verschieden konzentrierten, Lidocainhydrochlorid 1 H_2O-haltigen Injektionslösungen:

Oberflächenanästhesie	bis zu	300 mg	(hier unabhängig von der Darreichungsform)
Infiltration	bis zu	300 mg	0,5* – 2 %
Infiltrations- und 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 %
Periduralanästhesie	bis zu	300 mg	0,5* – 2 %
Feldblock	bis zu	500 mg	0,5* – 2 %
intravenöse Regionalanästhesie	bis zu	300 mg	0,5* %
Hautquaddeln intrakutan pro Quaddel	bis zu	4 mg	0,5* – 1 %

(* siehe Bemerkung am Textende)

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

Besondere Situationen und Umstände
Bei Patienten mit **reduziertem Allgemeinzustand** bzw. veränderter Plasmaeiweißbindung (z.B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Karzinomerkrankungen, 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 nicht hohen Lidocainhydrochlorid 1 H_2O-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. Nichtsdestoweniger kann die lokale oder regionale Nervenblockade das anästhesiologische Verfahren der Wahl sein.

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

Wie wird Xyloneural angewendet?
Xyloneural 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.

Xyloneural 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 H_2O appliziert werden.

Bei Einzeldosen, die mehr als 15 ml betreffen, muss auf Xyloneural Ampullen ohne Konservierungszusatz ausgewichen werden.

Wichtigste Inkompatibilitäten
Xyloneural ist mit alkalischen Lösungen inkompatibel und darf daher nicht mit diesen gemischt werden.

Was ist zu tun, wenn Xyloneural in zu großen Mengen oder in ungeeigneter Art und Weise angewendet wurde?

A. Symptome einer Überdosierung
Xyloneural wirkt in niedrigen toxischen Dosierungen als zentrales Nervenstimulans, in hohen toxischen Bereichen kommt es zu Depression der zentralen Funktionen.

Die Lidocainhydrochlorid 1 H_2O-Intoxikation verläuft in 2 Phasen:
Stimulation
ZNS: Periorale Missempfindungen, Gefühl der tauben Zunge, Unruhe, Delirium, Krämpfe (tonisch-klonisch)
Kardiovaskulär: Herzfrequenz erhöht (beschleunigter Herzschlag), Blutdruck erhöht, Rötung der Haut
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 H_2O 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.
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.

B. Notfallmaßnahmen und Gegenmittel
Bei Auftreten zentraler oder kardiovaskulärer Symptome einer Intoxikation sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:
- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Xyloneural
- 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 Pupillenweiten

Diese Maßnahmen gelten auch für den Fall einer akzidentiellen totalen Spinalanästhesie, deren erste Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme und Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen
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 (z.B. 10 bis 20 Tropfen pro Minute einer Lösung von 1

mg Isoprenalin in 200 ml Glukoselösung 5 %). Zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen).

Bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 bis 1,0 mg i.v.) verabreicht. Bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen der Reanimation durchzuführen.

Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz-wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 bis 50 mg) 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 zur Behandlung ausreicht. Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche Nebenwirkungen
Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Xyloneural 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 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 Xyloneural 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 H_2O nicht auszuschließen. Im Allgemeinen wird jedoch der Einsatz von Lidocainhydrochlorid 1 H_2O bei Patienten mit maligner Hyperthermie für sicher gehalten, auch wenn über das Auftreten einer malignen Hyperthermie bei einem Patienten, der Lidocainhydrochlorid 1 H_2O zur Periduralanästhesie erhalten hatte, berichtet wurde.
Methyl-4-hydroxybenzoat, das Konservierungsmittel, kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, und selten eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus) hervorrufen.

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) werden allergische Reaktionen auf Xyloneural in Form von Urtikaria, Ödem, Bronchospasmus oder eines Atemnotsyndroms sowie Kreislaufreaktionen beschrieben.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xyloneural aufzubewahren?

Aufbewahrungsbedingungen

- Vor Licht geschützt und nicht über 25 °C lagern.
- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Dauer der Haltbarkeit

Xyloneural ist im unversehrten Behältnis 3 Jahre haltbar.
Sie dürfen das Arzneimittel nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Dieses Datum ist auf der Ampulle und der Faltschachtel nach <Verwendbar bis> angegeben. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Haltbarkeit nach Anbruch

Die Durchstechflasche nach der ersten Entnahme im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C aufbewahren. Das Datum der ersten Entnahme bitte auf dem Etikett der Durchstechflasche eintragen. Der Inhalt darf nur innerhalb von **drei Tagen** nach der ersten Entnahme verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter **www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung**.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xyloneural enthält

Der Wirkstoff ist Lidocainhydrochlorid.

Xyloneural 1 %:
1 ml Injektionslösung enthält 10,7 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O
(= 10 mg/ml Lidocainhydrochlorid).
Xyloneural forte 2 %:
1 ml Injektionslösung enthält 21,3 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O
(= 20 mg/ml Lidocainhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat als Konservierungsmittel, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

Wie Xyloneural aussieht und Inhalt der Packung

Xyloneural ist eine farblose Lösung. Sie ist in Durchstechflaschen von jeweils 50 ml Inhalt abgefüllt.

Es gibt die folgenden Packungsgrößen:

Xyloneural 1 %:
1 x 50 ml; 5 x 50 ml; 10 x 50 ml; 50 x 50 ml; 100 x 50 ml
KP: 200 x 50 ml; 1000 x 50 ml; 1500 x 50 ml; 2000 x 50 ml
Xyloneural forte 2 %:
1 x 50 ml; 5 x 50 ml; 10 x 50 ml
KP: 200 x 50 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:
Gebro Pharma GmbH
Bahnhofbichl 13
A-6391 Fieberbrunn

Mitvertrieb:
Pharmore GmbH
Gildestraße 75
D-49479 Ibbenbüren

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet imJanuar 2020..

7. Zusätzliche Angaben für Fachkreise

Pharmakologische Eigenschaften
1. Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe:
Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ
ATC-Code: N01BB02

Lidocainhydrochlorid 1 H_2O 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 Nervenfaser, 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 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 Nervenmemb-

ran permeieren kann. Im entzündeten Gewebe ist die Wirkung aufgrund des dort vorliegenden sauren pH-Werts herabgesetzt.

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.
Die Wirkdauer beträgt ca. 30 Minuten.

2. Pharmakokinetik

Die Halbwertszeit der alpha-Verteilungsphase liegt bei 6 bis 9 Minuten. Nach intramuskulärer Injektion von 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O (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. bei 1,95 µg Lidocain/ml (Abdominalapplikation). In einer Studie mit 5 gesunden Probanden wurde 30
min nach maxillarbuccaler Infiltrationsanästhesie mit 36 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O in 2 %iger Lösung ein C_{max}-Wert von durchschnittlich 0,31 µg Lidocain/ml erreicht. Bei Injektion in den Periduralraum scheint die gemessene maximale Plasmakonzentration nicht linear abhängig von der applizierten Dosis zu sein. 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H_2O führten hier zu C_{max}-Werten von 4,27 µg Lidocain/ml bzw. 2,65 µg Lidocain/ml.

Zum pharmakokinetischen Verhalten nach intrathekaler 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 (Range 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 Monoethylglycinxylidid 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. Hauptrichtung der Biotransformation sind die oxidative Entalkylierung, Ringhydroxilierung und Amidhydrolyse. Hydroxiderivate 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 Monoethylglycinxylidid und Glycinxylidid 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 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 Halbwertszeiten der beiden noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinxylidid und Glycinxylidid liegen bei 2 bzw. 10 h. Die Halbwertszeiten von Lidocain und Monoethylglycinxylidid verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von Glycinxylidid bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.

Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für Glycinxylidid 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.

Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Feten. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach periduraler 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 Periduralanästhesie 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.

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 bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen, ein 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 Verhaltensänderungen berichtet.

Zulassungsnummern
6462205.01.00 Xyloneural 1 % Durchstechflasche
6462205.00.00 Xyloneural forte 2 % Durchstechflasche

Datum der Verlängerung der Zulassung
02.09.2002

Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig

* Als 0,5 %ige Lidocainhydrochlorid-Lösung stehen Xyloneural mite 0,5 % Ampullen, ohne Konservierungsstoff, zur Verfügung.