

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Instillido, 20 mg/mL, żel w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL żelu zawiera 20,1 mg lidokainy chlorowodorku, co odpowiada 21,5 mg lidokainy chlorowodorku jednowodnego.

Każda ampułko-strzykawka z 6 mL żelu zawiera 120,6 mg lidokainy chlorowodorku.

Każda ampułko-strzykawka z 11 mL żelu zawiera 221,1 mg lidokainy chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Przezroczysty, prawie bezbarwny, jałowy żel. Odczyn pH żelu wynosi 6,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Instillido jest przeznaczony do znieczulenia powierzchniowego i lubrykacji:

- cewki moczowej u mężczyzn i kobiet podczas cystoskopii, cewnikowania, badania ultrasonograficznego i innych zabiegów wykonywanych wewnątrz cewki;
- podczas proktoskopii/rektoskopii;
- w objawowym leczeniu bólu związanego z zapaleniem pęcherza moczowego.

Produkt leczniczy Instillido jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku stosowania produktu leczniczego Instillido w skojarzeniu z innymi produktami zawierającymi lidokainę należy wziąć pod uwagę całkowitą dawkę przyjętą we wszystkich postaciach.

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania należy traktować jako wskazówki.

Dawka musi być dostosowana indywidualnie do pacjenta przez doświadczonego lekarza.

Dawkowanie jest zróżnicowane i zależy od obszaru znieczulenia, od unaczynienia tkanek, jak i od indywidualnej tolerancji i techniki znieczulenia. Aby uniknąć wysokiego stężenia w osoczu i poważnych działań niepożądanych, należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczne znieczulenie.

Znieczulenie uzyskuje się w ciągu 5-15 minut, w zależności od obszaru aplikacji. Czas trwania znieczulenia wynosi około 20 do 30 minut.

Dawkowanie

Dorośli

Znieczulenie cewki moczowej

Mężczyźni

Do zapewnienia odpowiedniego znieczulenia u mężczyzn zwykle wymagane jest 20 mL żelu (około 400 mg lidokainy chlorowodoru). Żel podaje się powoli do cewki moczowej, aż u pacjenta wystąpi uczucie wypełnienia (około 10 mL). Następnie na koronie żołądki prącia nakłada się zacisk na co najmniej 5 minut, po upływie których wstrzykuje się resztę żelu.

Gdy znieczulenie jest szczególnie ważne, np. podczas sondowania lub cystoskopii, podaje się 10-20 mL żelu (około 200-400 mg lidokainy chlorowodoru).

Jeśli odpowiednie działanie przeciwbólowe nie zostanie osiągnięte, możliwe jest ponowne podanie 10-20 mL żelu (około 200-400 mg lidokainy chlorowodoru). Nie wolno przekraczać maksymalnej dawki lidokainy chlorowodoru wynoszącej około 800 mg.

Do znieczulenia tylko przedniej części cewki moczowej u mężczyzn, np. podczas cewnikowania (w tym samocewnikowania), zwykle wystarcza aplikacja małych objętości żelu (5-10 mL, tj. około 100-200 mg lidokainy chlorowodoru).

Kobiety

U kobiet ilość podawanego żelu dostosowywana jest indywidualnie, w zależności od anatomii cewki moczowej.

Zwykle podaje się małymi porcjami 5-10 mL żelu (około 100-200 mg lidokainy chlorowodoru) w celu wypełnienia całej cewki moczowej. W razie potrzeby niewielką ilość żelu można nałożyć na ujście cewki moczowej i rozprowadzić wacikiem. W celu uzyskania odpowiedniego znieczulenia należy odczekać co najmniej 5 minut przed wykonaniem zabiegów urologicznych.

Objawowe leczenie bólu związanego z zapaleniem pęcherza moczowego

W celu uzyskania odpowiedniego znieczulenia zwykle wymagane jest użycie 10-20 mL żelu (około 200-400 mg lidokainy chlorowodoru).

Na początku leczenia żel podaje się zwykle raz na dobę przez tydzień. Następnie lekarz decyduje o częstotliwości i czasie trwania stosowania na podstawie objawów i stanu pacjenta. Maksymalna dawka to: 20 mL żelu (około 400 mg lidokainy chlorowodoru) raz na dobę.

Proktoskopia/rektoskopia

W celu uzyskania odpowiedniego znieczulenia zaleca się wprowadzić 10-20 mL żelu (około 200-400 mg lidokainy chlorowodoru), a niewielką ilością należy pokryć powierzchnię endoskopu. Łącznie z innymi produktami zawierającymi lidokainę całkowita dawka lidokainy chlorowodoru nie powinna wynosić więcej, niż około 400 mg.

Stopień wchłaniania jest szczególnie wysoki w odbytnicy.

Maksymalna dawka

Dorośli

Dawka zależy od miejsca aplikacji. Bezpieczna dawka do stosowania w cewce moczowej i pęcherzu moczowym to 40 mL żelu (około 800 mg lidokainy chlorowodoru). Maksymalna zalecana dawka dobową dla dorosłych pacjentów wynosi około 800 mg lidokainy chlorowodoru.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku < 2 lat

Produkt leczniczy Instillido jest przeciwwskazany u dzieci w wieku < 2 lat (patrz punkt 4.3).

Dzieci (w wieku 2-12 lat) i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

U dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) działanie żeli zawierających lidokainy chlorowodorek nie zostało dobrze wykazane i z tego względu ich stosowanie powinien ocenić lekarz. Nie można podać szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania w tych grupach pacjentów, ale z reguły ilość podawanego żelu jest dostosowywana indywidualnie, w zależności od anatomii cewki moczowej pacjenta.

Wchłanianie ogólnoustrojowe lidokainy może być zwiększone u dzieci, dlatego należy zachować ostrożność.

Na ogół u dzieci w wieku od 2 do 12 lat nie należy przekraczać maksymalnej dawki 2,9 mg/kg mc. chlorowodoru lidokainy (Tabela 1).

Tabela 1: Maksymalna ilość produktu leczniczego Instillido [mL] obliczona na podstawie masy ciała

Masa ciała [kg masy ciała]	Maksymalna dawka [mL] Instillido
7-13	1 mL
14-20	2 mL
21-27	3 mL
28-34	4 mL
35-41	5 mL
42-48	6 mL
49-55	7 mL
56-62	8 mL
63-69	9 mL

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Ze względu na znaczny efekt pierwszego przejścia w wątrobie i wydalanie przez nerki, dawki lidokainy należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, aby zapobiec możliwej akumulacji metabolitów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci osłabieni, w podeszłym wieku, z ostrymi stanami chorobowymi i z posocznicą/zakażeniem krwi powinni otrzymywać dawki zmniejszone, dostosowane do swojego wieku, masy ciała i stanu fizycznego, ponieważ mogą być bardziej wrażliwi na działanie ogólnoustrojowe leku z powodu zwiększonego stężenia lidokainy we krwi po przyjęciu dawek wielokrotnych (patrz punkt 4.4).

W tych populacjach szczególnych nie należy przekraczać maksymalnej dawki chlorowodoru lidokainy wynoszącej 2,9 mg/kg mc.

Sposób podawania

Dostępne są ampułko-strzykawki z podziałką zawierające 6 mL żelu lub 11 mL żelu.

Każda kreska podziałki na strzykawce odpowiada około 1 mL żelu (20,1 mg lidokainy chlorowodoru).

Podanie do cewki moczowej

Instrukcja użycia:

Opakowanie blistrowe zawiera jałową strzykawkę. Nie otwierać blistra, dopóki wszystko nie będzie gotowe do użycia.

1. Umyć i zdezynfekować zewnętrzne ujście cewki moczowej.
2. Gdy wszystko jest gotowe do użycia, otworzyć blister i odłożyć strzykawkę na sterylny obszar.

3. Przed zdjęciem zatyczki końcówki docisnąć uszczelniającą nakładkę do palca lub innego twardego przedmiotu. Nacisnąć tłok, aby usunąć ewentualny opór. Pomoże to w łatwym i równomiernym opróżnieniu strzykawki.
4. Zdjąć zatyczkę końcówki ze strzykawki. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.
5. Żel należy podawać powoli i równomiernie do cewki moczowej.
6. Po podaniu żelu odczekać kilka minut, aż substancja znieczulająca zacznie w pełni działać. Pełne działanie znieczulające następuje w czasie 5 do 15 minut po podaniu całej zawartości ampułko-strzykawki.

Do innego leczenia lub innych zabiegów/badań (w pęcherzu moczowym, w odbytnicy)

Instrukcja użycia:

1. Gdy wszystko jest gotowe do użycia, otworzyć blister i odłożyć strzykawkę na sterylny obszar
2. Przed zdjęciem zatyczki końcówki docisnąć uszczelniającą nakładkę do palca lub innego twardego przedmiotu. Nacisnąć tłok, aby usunąć ewentualny opór. Pomoże to w łatwym i równomiernym opróżnieniu strzykawki.
3. Zdjąć zatyczkę końcówki ze strzykawki. Strzykawka jest teraz gotowa do użycia.
4. Pełne działanie znieczulające następuje w czasie 5 do 15 minut po podaniu całej zawartości ampułko-strzykawki.

Żel niewykorzystany podczas jednej aplikacji należy wyrzucić.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na substancje miejscowo znieczulające typu amidowego.
- Dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadmierne wchłanianie

Stosowanie zbyt dużych dawek lub zachowanie zbyt krótkich przerw między dawkami może skutkować wysokim stężeniem w osoczu i poważnymi działaniami niepożądanymi. Pacjentów należy poinstruować, aby dokładnie przestrzegali wskazówek dotyczących zalecanego dawkowania i podawania (leczenie poważnych działań niepożądanych może wymagać użycia sprzętu resuscytacyjnego, podania tlenu i innych leków resuscytacyjnych).

Wchłanianie z powierzchni rany i błon śluzowych jest stosunkowo wysokie. Ze względu na możliwość znacznego wchłaniania ogólnoustrojowego ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów działania toksycznego, takich jak drgawki, produkt leczniczy Instillido należy stosować ostrożnie u pacjentów z uszkodzoną błoną śluzową i (lub) zakażeniem w miejscu planowanego podania.

Jeśli podczas znieczulenia do cewki moczowej zostanie podana dawka większa niż zalecana i znaczna ilość żelu przedostanie się do pęcherza moczowego lub jeśli cewka moczowa objęta jest stanem zapalnym i owrzodzeniem, może to prowadzić do zwiększonego wchłaniania lidokainy, a w konsekwencji do przedawkowania z działaniami niepożądanymi ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego (patrz także punkt 4.9), zwłaszcza u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku.

Jeśli dawka lub podanie może spowodować wysokie stężenie leku we krwi, niektórzy pacjenci wymagają szczególnej uwagi, aby zapobiec możliwym niebezpiecznym działaniom niepożądanym:

- Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci w złym stanie ogólnym i pacjenci z posoczną/zakażeniem krwi (patrz punkt 4.2).

- Pacjenci z padaczką.
- Pacjenci z bradykardią lub zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, ponieważ mogą mieć mniejszą zdolność kompensacji zmian czynnościowych związanych z wydłużeniem przewodnictwa przedsionkowo-komorowego wywołanego substancjami miejscowo znieczulającymi typu amidowego.
- Pacjenci z niewydolnością serca lub blokiem przedsionkowo-komorowym.
- Pacjenci we wstrząsie.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i chorobami wątroby (patrz punkt 4.2).
- Pacjenci z zaburzeniami oddychania.
- Pacjenci z miastenią (myasthenia gravis); są oni szczególnie wrażliwi na leki miejscowo znieczulające.

Leki przeciwaritmiczne klasy III

Pacjenci przyjmujący leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron) powinni zostać objęci uważnym nadzorem i należy rozważyć zastosowanie u nich monitorowania EKG, ponieważ wpływ na serce może mieć charakter addytywny (patrz punkt 4.5).

Methemoglobinemia

Zgłaszano przypadki methemoglobinemii w związku ze stosowaniem leku miejscowo znieczulającego. Pacjenci z nieprawidłowościami dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, dziedziczną lub idiopatyczną methemoglobinemią są bardziej podatni na objawy methemoglobinemii wywołane przez substancję czynną. U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej antidotum błękit metylenowy jest nieskuteczne w redukcji methemoglobiny i ma zdolność utleniania samej hemoglobiny, dlatego leczenia błękitem metylenowym nie można stosować.

Pacjenci z porfirią

Lidokaina jest prawdopodobnie porfiryngenna i u pacjentów z ostrą porfirią powinna być stosowana wyłącznie w silnie uzasadnionych lub pilnych wskazaniach, pod uważną obserwacją. W przypadku wszystkich pacjentów z porfirią należy zachować odpowiednie środki ostrożności.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki i środki miejscowo znieczulające o budowie podobnej do leków miejscowo znieczulających typu amidowego

Produktu leczniczego Instillido nie należy stosować u pacjentów otrzymujących lidokainę lub inne leki miejscowo znieczulające lub substancje o budowie podobnej do leków miejscowo znieczulających typu amidowego ze względu na addytywny charakter działania toksycznego.

Leki przeciwaritmiczne

Przy stosowaniu leków przeciwaritmicznych klasy I (takich jak meksyletyna) należy zachować ostrożność, ponieważ ich działanie toksyczne ma charakter addytywny i potencjalnie synergistyczny.

Nie przeprowadzono badań specyficznych interakcji lidokainy z lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaronem), ale zaleca się zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.4).

Ze względu na potencjalnie addytywny wpływ na serce lidokainę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne leki przeciwaritmiczne, takie jak leki beta-adrenolityczne (np. propranolol, metoprolol) lub antagoniści kanału wapniowego (np. diltiazem, werapamil).

Interakcje farmakokinetyczne

Leki beta-adrenolityczne (beta-adrenolityki), cymetydyna

Leki beta-adrenolityczne (np. propranolol, metoprolol (patrz także powyżej) i cymetydyna (patrz także poniżej)) zmniejszają pojemność minutową serca i (lub) przepływ krwi w wątrobie, a tym samym

zmniejszając klirens osoczowy lidokainy, wydłużając okres półtrwania w fazie eliminacji. Z tego względu należy mieć na uwadze możliwość akumulacji lidokainy.

Inhibitory CYP 3A4 i (lub) CYP 1A2

Podawanie lidokainy w skojarzeniu z inhibitorami CYP 3A4 i (lub) CYP 1A2 może prowadzić do przyspieszonego zwiększenia stężenia lidokainy w osoczu. Zwiększone stężenie w osoczu zgłaszano m.in. dla erytromycyny, fluwoksaminy, amiodaronu, cymetydyny, inhibitorów proteazy (np. rytonawiru).

W przypadku miejscowego stosowania lidokainy jej stężenie w osoczu jest ważne ze względów bezpieczeństwa (patrz punkt 4.4). Jednak gdy produkt leczniczy Instillido jest stosowany zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania, ekspozycja ogólnoustrojowa jest mała, w związku z czym nie przewiduje się, aby wyżej wymienione interakcje metaboliczne miały znaczenie kliniczne.

Methemoglobinemia

Methemoglobinemia może nasilić się u pacjentów już przyjmujących produkty lecznicze indukujące wytwarzanie methemoglobiny (np. sulfonamidy, nitrofurantoina, fenytoina, fenobarbital). Ta lista nie jest wyczerpująca. Patrz także punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lidokainy u kobiet w ciąży. Lidokaina przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na proces rozrodu przy ekspozycji odpowiedniej dla miejscowego stosowania lidokainy (patrz punkt 5.3). Stosowanie produktu leczniczego Instillido można rozważyć w okresie ciąży, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

Karmienie piersią

Lidokaina przenika do mleka ludzkiego, ale przy dawkach terapeutycznych produktu leczniczego Instillido nie przewiduje się wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lidokainy na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzeń płodności samców lub samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn jest mało prawdopodobny, ale nie można go całkowicie wykluczyć w przypadkach zwiększonej indywidualnej wrażliwości.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wystąpienie działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Instillido jest mało prawdopodobne, o ile produkt leczniczy jest używany zgodnie z zaleceniami i stosowane są niezbędne środki ostrożności (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbędnie często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, kontaktowe zapalenie skóry	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Podrażnienie w miejscu podania	Bardzo rzadko

Lidokaina może powodować objawy ogólnoustrojowych działań niepożądanych lub ostrej toksyczności, jeśli w wyniku szybkiego wchłaniania lub przedawkowania wystąpi jej duże stężenie w osoczu (patrz punkty 4.9 *Przedawkowanie* i 5.1 *Właściwości farmakodynamiczne*).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49-21-301,

fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Jeśli wystąpią objawy toksyczności ogólnoustrojowej, są one tego samego rodzaju, co objawy występujące po podaniu leków miejscowo znieczulających innymi drogami.

Przedawkowanie może objawiać się przejściowym pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego z następującymi wczesnymi objawami: ziewanie, niepokój, zawroty głowy, nudności, wymioty, dyzartria, ataksja, zaburzenia słuchu i widzenia. Umiarkowana toksyczność może również powodować skurcze mięśni i drgawki. Po nich może nastąpić utrata przytomności, depresja oddechowa i śpiączka. Przy bardzo ciężkiej toksyczności, w wyniku zmniejszonej kurczliwości mięśnia sercowego i opóźnionego przewodnictwa stymulacji, można spodziewać się niedociśnienia i zapaści sercowo-naczyniowej, a następnie całkowitego bloku serca i zatrzymania krążenia.

Postępowanie w przypadku ostrej toksyczności

Jeśli podczas podawania leku miejscowo znieczulającego wystąpią objawy ostrej toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie leku znieczulającego.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, depresja ośrodkowego układu

nerwowego) należy natychmiast leczyć poprzez odpowiednie udrożnienie dróg oddechowych / wspomaganie oddychania i podanie leków przeciwdrgawkowych.

W przypadku zatrzymania krążenia należy natychmiast rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową.

Niezwyczajnie ważne jest optymalne dotlenienie, wentylacja i wspomaganie krążenia oraz leczenie kwasicy.

W przypadku wystąpienia depresji układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie, bradykardia) należy rozważyć dożylnie podawanie płynów, leków wazopresyjnych, chronotropowych i (lub) inotropowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ nerwowy, leki miejscowo znieczulające, amidy
Kod ATC: N01BB02

Instillido to jałowy żel do miejscowego znieczulenia błon śluzowych.

Mechanizm działania / Właściwości farmakodynamiczne

Lidokaina jest lekiem do znieczulenia miejscowego typu amidowego.

Produkt leczniczy Instillido powoduje natychmiastowe i głębokie znieczulenie błon śluzowych. W endoskopii i cewnikowaniu zwiększa również śliskość wprowadzanych materiałów.

Produkt leczniczy Instillido jest szczególnie wskazany do znieczulenia cewki moczowej. Działanie znieczulające zwykle następuje szybko (w ciągu 5 minut, w zależności od miejsca aplikacji).

Miejscowe działanie znieczulające lidokainy bazuje na hamowaniu napływu jonów sodu (Na^+) do włókien nerwowych poprzez blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Ponieważ jej działanie zależy od wartości pH otaczającego środowiska (obecność substancji czynnej w postaci nienaładowanej zasady lub kationu), skuteczność lidokainy w obszarze objętym stanem zapalnym jest obniżona.

Leki miejscowo znieczulające mogą mieć podobny wpływ na błony pobudliwe w mózgu i mięśniu sercowym. W przypadku szybkiego dostania się dużych ilości do krążenia ogólnoustrojowego wystąpią objawy toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lidokaina może wchłaniać się po zastosowaniu miejscowym na błony śluzowe, a szybkość wchłaniania i wielkość wchłoniętej dawki zależą od stężenia i całkowitej podanej dawki, miejsca podania i czasu ekspozycji. Na ogół szybkość wchłaniania środków miejscowo znieczulających po miejscowym zastosowaniu na powierzchnię rany i błony śluzowe jest duża.

Stężenia lidokainy chlorowodoru we krwi po podaniu żelu do nienaruszonej cewki moczowej i pęcherza moczowego w dawkach do około 800 mg są dość niskie i poniżej poziomów, przy których prawdopodobne jest wystąpienie działań ogólnoustrojowych lub toksyczności.

Uszkodzenia błony śluzowej cewki moczowej i (lub) powiększenie powierzchni cewki moczowej spowodowane rozszerzeniem cewki moczowej mogą prowadzić do zwiększonego wchłaniania lidokainy.

Dystrybucja

Przy dożylnym podawaniu lidokainy osobom zdrowym objętość dystrybucji wynosi od 0,6 do 4,5 l/kg. Objętość dystrybucji może być zmieniona u pacjentów mających inne choroby, np. niewydolność serca, niewydolność wątroby lub niewydolność nerek.

Wiązanie lidokainy z białkami osocza zależy od stężenia leku, a frakcja związana zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia. Przy stężeniu od 1 do 4 mikrogramów wolnej zasady na 1 mL 60%-80% lidokainy wiąże się z białkami. Wiązanie zależy również od stężenia w osoczu alfa-1-kwaśnej glikoproteiny (AGP), białka ostrej fazy wiążącego wolną lidokainę. Po urazach, zabiegach chirurgicznych lub oparzeniach, w zależności od stanu patofizjologicznego pacjenta, stężenie AGP może wzrosnąć, powodując zwiększenie wiązania lidokainy z białkami osocza, podczas gdy u noworodków i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenia AGP są niskie, co prowadzi do wyraźnego zmniejszenia wiązania lidokainy z białkami osocza.

Lidokaina przenika przez barierę krew-mózg oraz przedostaje się przez łożysko, przypuszczalnie w mechanizmie dyfuzji biernej.

Metabolizm

Lidokaina wywiera wyraźny efekt pierwszego przejścia. Łącznie ok. 90% lidokainy jest metabolizowane do 4-hydroksy-2,6-ksylidyny, do glukuronidu 4-hydroksy-2,6-ksylidyny oraz w mniejszym stopniu do aktywnych metabolitów, monoetyloglicynoksylicyny (MEGX) i glicynoksylicyny (GX).

Farmakologiczny i toksykologiczny wpływ MEGX i GX jest porównywalny z wpływem lidokainy, lecz mniejszy. Lidokaina i jej metabolity są wydalone głównie przez nerki.

Eliminacja

Okres półtrwania lidokainy w fazie eliminacji wynosi 1,6 godziny, a szacowany współczynnik ekstrakcji wątrobowej wynosi 0,65. Za klirens lidokainy prawie całkowicie odpowiada metabolizm wątrobowy i zależy on zarówno od przepływu krwi w wątrobie, jak i od aktywności enzymów metabolizujących. Około 90% lidokainy podanej dożylnie wydalone jest w postaci różnych metabolitów, a mniej niż 10% wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej. Głównym metabolitem obecnym w moczu jest koniugat 4-hydroksy-2,6-dimetyloaniliny, stanowiący około 70-80% dawki wydalonej z moczem.

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania leku może być wydłużony dwukrotnie lub więcej. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony. Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na kinetykę lidokainy, ale mogą powodować zwiększoną akumulację metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo farmakologiczne

W badaniach na zwierzętach toksyczność zgłaszana po podaniu dużych dawek lidokainy wpływała na ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy.

Genotoksyczność i rakotwórczość

W testach genotoksyczności nie wykazano potencjału mutagennego lidokainy. Jednak 2,6-ksylidyna, drugorzędny metabolit lidokainy, wykazuje potencjał genotoksyczny *in vitro* i *in vivo*.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości lidokainy. Potencjał rakotwórczy 2,6-ksylidyny wykazano w przedklinicznych badaniach toksykologicznych, w których oceniano ciągłe narażenie na nią szczurów (obserwowano powstawanie guzów zlokalizowanych w nozdrzach, tkance podskórnej, a także zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby). W badaniach na zwierzętach do wywołania nowotworów potrzebne były duże dawki 2,6-ksylidyny. Kliniczne znaczenie wpływu

tego metabolitu lidokainy na powstawanie guzów po jego przerywanym stosowaniu jako leku miejscowo znieczulającego jest nieznane.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Lidokaina nie miała wpływu na rozwój zarodka i płodu (działania teratogennego) w badaniach nad rozrodem u szczurów, którym podawano lidokainę w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej wykryto embriotoksyczne lub fetotoksyczne działanie lidokainy w dawkach 25 mg/kg mc. podskórnie u królików. Nie zaobserwowano zaburzeń płodności samców i samic szczurów spowodowanych przez lidokainę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego. Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Instillido jest dostępny w jałowych ampułko-strzykawkach zawierających 6 mL żelu lub 11 mL żelu. Strzykawki składają się z cylindra i tłoka wykonanych z polipropylenu (PP) oraz zatyczki tłoka i uszczelniającej nasadki (Tip cap) wykonanych z gumy bromobutyłowej (silikonowanej). Końcówka strzykawki nie pomaga w zamocowaniu igły.

Każda ampułko-strzykawka jest zapakowana w jałowy blister z folii polipropylenowej i niepowlekanego arkusza papieru medycznego. Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Każda kreska podziałki na strzykawce odpowiada około 1 mL żelu (20,1 mg lidokainy chlorowodoru).

Wielkości opakowań:

10 ampułko-strzykawk, każda z 6 mL
żelu 10 ampułko-strzykawk, każda z 11
mL żelu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Strzykawkę i niewykorzystany żel należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farco-Pharma GmbH
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2023