

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Instillido 20 mg/ml geeli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml geeliä sisältää 20,1 mg lidokaiinihydrokloridia, joka vastaa 21,5 mg:aa lidokaiinihydrokloridimonohydraattia.

Yksi esitäytetty ruisku, joka sisältää 6 ml geeliä, sisältää 120,6 mg lidokaiinihydrokloridia, joka vastaa 128,9 mg:aa lidokaiinihydrokloridimonohydraattia.

Yksi esitäytetty ruisku, joka sisältää 11 ml geeliä, sisältää 221,1 mg lidokaiinihydrokloridia, joka vastaa 236,3 mg:aa lidokaiinihydrokloridimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Kirkas, melkein väritön steriili geeli.

Geelin pH on 6,5.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Instillido on tarkoitettu miesten ja naisten virtsaputken pintapuudutukseen ja liukasteeksi seuraavissa toimenpiteissä:

- kystoskopia, katetrointi, ultraäänitutkimus ja muut virtsaputken sisäiset toimenpiteet;
- proktoskopia ja rektoskopia;
- kystiittiin liittyvän kivun oireenmukainen hoito.

Instillido on tarkoitettu käytettäväksi aikuisilla, nuorilla ja vähintään 2-vuotiailla lapsilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Kun Instillido valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden lidokaiinia sisältävien valmisteiden kanssa, kaikkien valmisteiden käytöstä muodostuva kokonaisannos on otettava huomioon.

Seuraavia annostussuosituksia on pidettävä ohjeellisina. Kokeneen

lääkäriin on mukautettava annos yksilöllisesti.

Annos vaihtelee ja määräytyy puudutettavan alueen, kudosten verisuonituksen, yksilöllisen sietokyvyn ja puudutustekniikan mukaan. On käytettävä pienintä annostusta, jolla saadaan aikaan tehokas puudutus, jotta vältetään suuri plasmapitoisuus ja vakavat haittavaikutukset.

Puutuminen alkaa 5–15 minuutin kuluessa sen mukaan, mikä on käyttöalue. Puudutus kestää noin 20–30 minuuttia.

### Annostus

*Aikuiset*

## **Virtsaputken puudutus**

### *Miehet*

Jotta miehille saadaan aikaan riittävä puudutus, tarvitaan yleensä 20 ml geeliä (noin 400 mg lidokaiinihydrokloridia). Geeliä ruiskutetaan hitaasti virtsaputkeen, kunnes potilas ilmoittaa kiristävästä tunteesta (noin 10 ml). Tämän jälkeen terskan taakse asetetaan puristin vähintään viideksi minuutiksi, jonka jälkeen ruiskutetaan loput geelistä.

Kun puudutus on erityisen tärkeää, esimerkiksi ultraäänitutkimuksen tai kystoskopian aikana, ruiskutetaan 10–20 ml (noin 200–400 mg lidokaiinihydrokloridia). Jos puudutus ei ole riittävä, voidaan antaa vielä 10–20 ml (noin 200–400 mg lidokaiinihydrokloridia). Enimmäisannos on noin 800 mg lidokaiinihydrokloridia, eikä sitä saa ylittää.

Kun puudutetaan vain miehen virtsaputken etuosa esimerkiksi katetrointia varten (myös omatoimisen katetroinnin yhteydessä), pieni määrä (5–10 ml eli noin 100–200 mg lidokaiinihydrokloridia) yleensä riittää liukasteeksi.

### *Naiset*

Naisilla ruiskutettavan geelin määrä mukautetaan virtsaputken yksilöllisen anatomian perusteella.

Yleensä geeliä ruiskutetaan 5–10 ml (noin 100–200 mg lidokaiinihydrokloridia) vähän kerrallaan, kunnes koko virtsaputki on täynnä. Myös virtsaputken suulle voidaan laittaa hieman geeliä, ja se voidaan levittää vanutupolla. Jotta puudutus olisi riittävä, on odotettava vähintään 5 minuuttia ennen urologisten toimenpiteiden aloittamista.

## **Kystiittiin liittyvän kivun oireenmukainen hoito**

Jotta saadaan aikaan riittävä kivunlievitys, tarvitaan yleensä 10–20 ml geeliä (noin 200–400 mg lidokaiinihydrokloridia).

Hoidon alussa geeliä käytetään yleensä kerran päivässä viikon ajan. Sen jälkeen lääkäri päättää käytön tiheydestä ja kestosta potilaan oireiden ja voinnin mukaan. Enimmäisannos on 20 ml (noin 400 mg lidokaiinihydrokloridia) kerran päivässä.

## **Proktoskopia ja rektoskopia**

Jotta saadaan aikaan riittävä puudutus, suositellaan ruiskutettavaksi 10–20 ml geeliä (noin 200–400 mg lidokaiinihydrokloridia), ja lisäksi endoskooppi on liukastettava pienellä määrällä valmistetta. Jos samanaikaisesti käytetään myös muita lidokaiinivalmisteita, lidokaiinihydrokloridin enimmäisannosta noin 400 mg ei saa ylittää.

Valmiste imeytyy erityisen tehokkaasti peräsuolesta.

### Enimmäisannos

#### *Aikuiset*

Annos määräytyy käyttöalueen mukaan. Virtsaputkessa ja rakossa käytön osalta turvallinen annos on 40 ml (noin 800 mg lidokaiinihydrokloridia). Aikuisten suurin suositeltu päivittäisannos on noin 800 mg lidokaiinihydrokloridia.

### Pediatriset potilaat

#### *Alle 2-vuotiaat lapset*

Instillido on vasta-aiheinen alle 2-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.3).

#### *Lapset (2–12-vuotiaat) ja nuoret (yli 12-vuotiaat)*

Lapsilla (2–12-vuotiailla) ja nuorilla (yli 12-vuotiailla) lidokaiinihydrokloridigeelien vaikutusta ei ole osoitettu pitävästi, joten lääkärin on arvioitava, voidaanko sitä käyttää. Tälle potilasryhmälle ei voida antaa varsinaisia annostussuosituksia, mutta yleissääntö on se, että ruiskutettavan geelin määrä määritetään virtsaputken yksilöllisen anatomian perusteella.

Lidokaiinin systeeminen absorptio saattaa lisääntyä lapsilla, ja sen vuoksi varovaisuus on tarpeen.

Yleensä enimmäisannosta, joka on 2,9 mg lidokaiinihydrokloridia painokiloa kohti, ei saa ylittää 2–12-vuotiailla lapsilla (taulukko 1).

Taulukko 1: Instillido enimmäismäärä [ml] laskettuna painon mukaan

<b>Paino [painokiloa kohti]</b>	<b>Enimmäisannos [ml] &lt;valmisteen nimi&gt;</b>
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

### Erityispotilasryhmät

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Koska lidokaiinilla on voimakas ensikierron metabolia ja koska se erittyy munuaisten kautta, sen annoksia on pienennettävä potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Näin ehkäistään mahdollinen metaboliittien kertyminen (ks. kohta 4.4).

Heikkokuntoisille, iäkkäille ja akuutisti sairaille potilaille ja sepsispotilaille on annettava normaalia pienempiä annoksia iän, painon ja fyysisen kunnon mukaan, sillä nämä potilaat voivat olla muita herkempiä systeemisille vaikutuksille, kun lidokaiinin pitoisuus veressä suurenee toistuvan annostelun yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Enimmäisannosta, joka on 2,9 mg lidokaiinihydrokloridia painokiloa kohti, ei saa ylittää näissä erityispotilasryhmissä.

### Antotapa

Lääkevalmiste on saatavana esitäytetyissä mitta-asteikollisissa ruiskuissa, joissa on joko 6 ml tai 11 ml geeliä.

Ruiskun mitta-asteikon jokainen väli vastaa noin 1 ml:aa geeliä (20,1 mg lidokaiinihydrokloridia).

### Virtsaputkeen liittyvät toimenpiteet

#### Käyttöohjeet:

Kalvopakkaus sisältää steriilin ruiskun. Älä avaa kalvopakkausta, ennen kuin olet valmis käyttämään ruiskua.

1. Puhdista ja desinfioi virtsaputken suu ulkopuolelta.
2. Kun olet valmis käyttämään ruiskua, avaa kalvopakkaus ja aseta ruisku steriilille alustalle.
3. Ennen kuin otat suojatulpan pois, paina tulppaa ensin sormeaa tai muuta kiinteää esinettä vasten. Paina mäntää, jotta mahdollinen vastus häviää. Näin varmistetaan, että ruisku tyhjenee helposti ja tasaisesti.
4. Poista ruiskun suojatulppa. Ruisku on nyt käyttövalmis.
5. Geeli tulee ruiskuttaa virtsaputkeen hitaasti ja tasaisesti.
6. Odota geelin ruiskuttamisen jälkeen muutama minuutti, jotta puudute alkaa tehot. Täysi puudutusvaikutus kehittyy 5–15 minuutin kuluessa siitä, kun koko annos on annettu.

### Muut hoidot tai toimenpiteet/tutkimukset (rakonsisäiset, rektaaliset)

#### Käyttöohjeet:

1. Kun olet valmis käyttämään ruiskua, avaa kalvopakkaus ja aseta ruisku steriilille alustalle.

2. Ennen kuin otat suojatulpan pois, paina tulppaa ensin sormeaa tai muuta kiinteää esinettä vasten. Paina mäntää, jotta mahdollinen vastus häviää. Näin varmistetaan, että ruisku tyhjenee helposti ja tasaisesti.
3. Poista ruiskun suojatulppa. Ruisku on nyt käyttövalmis.
4. Täysi puudutusvaikutus kehittyy 5–15 minuutin kuluessa siitä, kun koko annos on annettu.

Yhdellä käyttökerralla mahdollisesti käyttämättä jäänyt geeli on hävitettävä.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.
- Yliherkkyys amidityypisille paikallispuudutteille.
- Alle 2-vuotiaat lapset.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

#### Liiallinen imeytyminen

Liian suuri annostus tai liian lyhyet antovälit voivat aiheuttaa suurta plasmapitoisuutta ja vakavia haittavaikutuksia. Potilaita on ohjeistettava noudattamaan suositeltua annostusta ja lääkevalmisteen antoa koskevia ohjeita tiukasti (vakavien haittavaikutusten hoito voi vaatia elvytyslaitteiden, hapen ja muiden elvytyslääkkeiden käyttöä).

Imeytyminen haavapinnoilta ja limakalvoilta on melko suurta. Koska merkittävä systeeminen imeytyminen on mahdollista ja koska myrkyllisten oireiden, kuten kouristusten, riski on suurentunut, Instillido valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on limakalvovaurioita ja/tai sepsis ehdotetulla käyttöalueella.

Jos geeliä ruiskutetaan virtsaputkea puudutettaessa suositeltua määrää enemmän ja rakkoon pääsee huomattava määrä geeliä tai jos virtsaputki on tulehtunut ja haavainen, lidokaiinin imeytyminen voi lisääntyä, mikä voi johtaa yliannostukseen. Siitä voi seurata keskushermostoon sekä sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. myös kohta 4.9) etenkin lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Jos annos tai anto todennäköisesti johtaa lääkeaineen suureen pitoisuuteen veressä, seuraavia potilaita on seurattava tarkoin mahdollisesti vaarallisten haittavaikutusten ehkäisemiseksi:

- Iäkkäät potilaat, potilaat, joiden yleistila on huono, ja sepsispotilaat (ks. kohta 4.2).
- Epilepsiapotilaat.
- Potilaat, joilla on bradykardia tai joiden sydämen ja verisuonten toiminta on heikentynyt, sillä nämä elimet eivät välttämättä pysty kompensoimaan amidityyppisten paikallispuudutteiden aiheuttamaan AV-johtumisen viivästymiseen liittyviä toiminnallisia muutoksia.
- Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta tai AV-katkos.
- Shokkipotilaat.
- Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja maksasairaus (ks. kohta 4.2).
- Hengitysvajauspotilaat.
- Myasthenia gravis -potilaat; nämä potilaat ovat erittäin herkkiä paikallispuudutteille.

#### Luokan III rytmihäiriölääkkeet

Luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaronilla) hoidettavia potilaita on seurattava tarkasti ja EKG-rekisteröintiä on harkittava, sillä sydämeen kohdistuvat vaikutukset voivat olla additiivisia (ks. kohta 4.5).

#### Methemoglobinemia

Paikallispuudutteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu methemoglobinemiatapauksista. Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos tai perinnöllinen tai idiopaattinen methemoglobinemia, ovat muita alttiimpia vaikuttavasta aineesta johtuville methemoglobinemian oireille. Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla vastalääke, metyleenisini, ei tehoa methemoglobiinin pelkistämiseksi, ja se pystyy myös hapettamaan varsinaista hemoglobiinia, joten metyleenisinihoitoa ei voida antaa.

### Porfyriapotilaat

Lidokaiini saattaa olla porfyriinogeeninen, ja sitä saa käyttää potilailla, joilla on akuutti porfyria, vain, jos käyttö on välttämätöntä tai kiireellistä. Näitä potilaita on seurattava tarkasti. Kaikkien porfyriapotilaiden kanssa on huolehdittava asianmukaisista varotoimista.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### **Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset**

#### Paikallispuudutteet ja amidityyppisten paikallispuudutteiden kanssa rakenteellisesti samankaltaiset aineet

Instillido-valmistetta ei saa käyttää potilailla, jotka saavat lidokaiinia tai muita paikallispuudutteita tai amidityyppisten paikallispuudutteiden kanssa rakenteellisesti samankaltaisia aineita, koska myrkylliset vaikutukset ovat additiivisia.

#### Rytmihäiriölääkkeet

Luokan I rytmihäiriölääkkeitä (kuten meksiletiiniä) on käytettävä varoen, koska myrkylliset vaikutukset ovat additiivisia ja mahdollisesti synergistisiä.

Varsinaisia lidokaiinin ja luokan III (esim. amiodaroni) rytmihäiriölääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta varovaisuuteen on aiheutta (ks. kohta 4.4).

Mahdollisten sydämeen kohdistuvien additiivisten vaikutusten vuoksi lidokaiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat muita rytmihäiriölääkkeitä, kuten beetasalpaajia (esim. propranololi, metoprololi) tai kalsiumkanavan salpaajia (esim. diltiatseemi, verapamiili).

### **Farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

#### Beetasalpaajat, simetidiini

Beetasalpaajat (esim. propranololi, metoprololi (ks. myös edellä)) ja simetidiini (ks. myös jäljempänä) pienentävät sydämen minuuttitilavuutta ja/tai maksan verenvirtausta. Tällöin lidokaiinin plasmapuhdistuma pienenee ja sen eliminaation puoliintumisaika pitenee. Siksi lidokaiinin kertymisen mahdollisuus on otettava asianmukaisesti huomioon.

#### CYP 3A4:n ja/tai CYP 1A2:n estäjät

Lidokaiinin anto samanaikaisesti CYP 3A4:n ja/tai CYP 1A2:n estäjien kanssa voi johtaa siihen, että lidokaiinin plasmapitoisuus suurenee nopeasti. Suurentuneita plasmapitoisuuksia on ilmoitettu esimerkiksi erytromysiinin, fluvoksamiinin, amiodaronin, simetidiinin ja proteaasinestäjien (kuten ritonaviirin) käytön yhteydessä.

Kun lidokaiinia käytetään paikallisesti, plasmapitoisuudet ovat turvallisuussyistä tärkeitä (ks. kohta 4.4). Kun Instillido-valmistetta käytetään annostussuosituksen mukaisesti, systeeminen altistuminen on vähäistä, eikä edellä mainittujen metabolisten yhteisvaikutusten oleteta olevan kliinisesti merkittäviä.

#### Methemoglobinemia

Methemoglobinemia voi pahentua potilailla, jotka jo käyttävät methemoglobiinia indusoivia lääkevalmisteita (esimerkiksi sulfonamideja, nitrofurantoiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia). Tämä luettelo ei ole kattava. Ks. myös kohta 4.4.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Tietoa lidokaiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän. Lidokaiini läpäisee istukan. Lisääntymismyrkyllisyyden osalta eläinkokeissa ei ole todettu välittömiä tai välillisiä haittavaikutuksia lidokaiinin paikallisen käytön kannalta merkityksellisen altistumisen yhteydessä (ks. kohta 5.3). Instillido-valmisteen käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

### Imetys

Lidokaiini erittyy äidinmaitoon, mutta terapeuttisilla annoksilla Instillido-valmisteesta ei oleteta aiheutuvan imetettäviin vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvia vaikutuksia.

### Hedelmällisyys

Lidokaiinin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa uros- tai naarasrottien hedelmällisyyden ei ole todettu heikentyneen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn kohdistuvat vaikutukset ovat epätodennäköisiä, mutta niitä ei voida sulkea kokonaan pois, koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### *Yhteenveto turvallisuusprofiilista*

Haittavaikutusten ilmaantuminen Instillido valmisteen käytön jälkeen on epätodennäköistä, kunhan lääkevalmistetta käytetään suositusten mukaisesti ja kunhan tarvittavia varotoimia noudatetaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### *Luettelo haittavaikutuksista*

Yleisyyden luokat määritellään seuraavan konvention mukaisesti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio, kosketushottuma	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Antopaikan ärtyminen	Hyvin harvinainen

Lidokaiini voi aiheuttaa systeemisten haittavaikutusten tai akuutin myrkyllisyyden oireita, jos plasmapitoisuus suurenee nopean imeytymisen tai yliannostuksen takia (ks. kohdat 4.9 Yliannostus ja 5.1 Farmakodynamiikka).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

## **4.9 Yliannostus**

## Oireet

Jos systeemisen myrkyllisyyden oireita ilmaantuu, ne ovat samantyyppisiä kuin ne, joita ilmaantuu, kun paikallispuudutetta annetaan muiden antoreittien kautta.

Yliannostus voi ilmetä keskushermoston ohimenevänä stimulaationa, jonka ensimmäisiä oireita ovat seuraavat: haukottelu, levottomuus, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, dysartria, ataksia sekä kuulo- ja näköhäiriöt. Myös kohtalainen myrkyllisyys voi aiheuttaa lihasnykäyksiä ja kouristuksia. Niiden jälkeen voi seurata tajuttomuus, hengityslama ja kooma. Erittäin vakavan myrkyllisyyden yhteydessä odotettavissa on hypotensio ja kardiovaskulaarinen kollapsi ja niiden jälkeen täydellinen sydänkatkos ja sydämenpysähdys.

## Akuutin myrkyllisyyden hoito

Jos akuutin myrkyllisyyden merkkejä ilmaantuu paikallispuudutteen annon aikana, puudutteen anto on lopetettava välittömästi.

Keskushermostoperäiset oireet (kouristukset, keskushermostolama) on hoidettava välittömästi asianmukaisella hengitystie-/hengitystuella ja antamalla kouristuksia ehkäiseviä lääkkeitä.

Sydämenpysähdysten yhteydessä painelu-puhalluselytys on aloitettava välittömästi.

Optimaalinen happeuttaminen, ventilaatio ja verenkierron tukeminen sekä asidoosin hoito on hyvin tärkeää.

Jos ilmaantuu kardiovaskulaarinen lama (hypotensio, bradykardia), on harkittava asianmukaista laskimonsisäistä nestehoitoa sekä vasopressorilla sekä kronotrooppisilla ja/tai inotrooppisilla lääkeaineilla annettavaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermosto, anestesia-aineet, paikallispuudutteet, amidit, ATC-koodi: N01BB02

Instillido valmiste on paikalliseen limakalvopuudutukseen tarkoitettu steriili geeli.

#### Vaikutusmekanismi / Farmakodynaamiset vaikutukset

Lidokaiini on amidityyppinen paikallispuudute.

Instillido aiheuttaa limakalvoille välittömän ja syvän puudutuksen. Endoskopian ja katetroinnin yhteydessä sillä voidaan myös lisätä sisään vietävien materiaalien liukkautta.

Instillido on tarkoitettu erityisesti virtsaputken puuduttamiseen. Puuduttava vaikutus alkaa yleensä nopeasti (5 minuutin kuluessa, käyttöalueen mukaan).

Lidokaiinin paikallinen puudutusvaikutus perustuu Na<sup>+</sup>-ionien sisäänvirtauksen estämiseen hermosyissä salpaamalla jänniteherkät Na<sup>+</sup>-kanavat. Koska vaikutus määräytyy ympäröivän miljöön pH-arvon mukaan (vaikuttava aine on läsnä varauksettomana emäksenä tai kationina), lidokaiinin teho heikentyy tulehtuneella alueella.

Paikallispuudutteilla voi olla samanlaisia vaikutuksia aivojen ja sydänlihaksen eksitatorisiin kalvoihin. Jos suuria määriä tällaista lääkeainetta pääsee systeemiseen kiertoon nopeasti, potilaalle kehittyvät keskushermostollisen ja kardiovaskulaarisen myrkyllisyyden oireita ja merkkejä.

### **5.2 Farmakokineetiikka**



### Imeytyminen

Paikallisen annon jälkeen lidokaiini voi imeytyä limakalvoille. Sen imeytymisnopeuteen ja annoksesta imeytyvään määrään vaikuttavat pitoisuus ja annettu kokonaisuus, antokohta ja altistumisen kesto. Yleensä haavapinnoille ja limakalvoille paikallisesti annosteltujen paikallispuudutteen imeytymisnopeus on suuri.

Kun geeliä on ruiskutettu intaktiin virtsaputkeen ja rakkoon enintään noin 800 mg:n suuruisia annoksia, lidokaiinihydrokloridin pitoisuudet veressä ovat olleet melko pieniä ja alle sen tason, jolla systeemisiä vaikutuksia tai myrkyllisyyttä todennäköisesti ilmaantuu.

Virtsaputken limakalvon leesiot ja/tai pinta-alan suurentuminen virtsarakon laajentamisen vuoksi voi johtaa siihen, että lidokaiinin imeytyminen lisääntyy.

### Jakautuminen

Kun lidokaiinia annetaan laskimonsisäisesti terveille potilaille, jakautumistilavuus on 0,6–4,5 l/kg. Jakautumistilavuus saattaa muuttua potilailla, joilla on jokin sairaus, kuten sydämen vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta tai munuaisten vajaatoiminta.

Siihen, miten lidokaiini sitoutuu plasman proteiineihin, vaikuttaa lääkkeen pitoisuus, ja sitoutunut fraktio pienenee pitoisuuden suurentuessa. Kun pitoisuus on 1–4 mikrogrammaa vapaata emästä millilitrassa, 60–80 prosenttia lidokaiinista sitoutuu proteiineihin. Sitoutumiseen vaikuttaa myös happaman alfa-1-glykoproteiinin (AAG:n) plasmapitoisuus (se on akuutin vaiheen proteiini, joka sitoo vapaata lidokaiinia). Trauman, leikkauksen tai palovamman jälkeen AAG:n pitoisuus saattaa suurentua potilaan patofysiologisen tilan mukaan, jolloin lidokaiinin sitoutuminen plasman proteiineihin lisääntyy. Sen sijaan vastasyntyneillä ja maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla AAG:n pitoisuus on pieni, jolloin lidokaiinin sitoutuminen plasman proteiineihin vähenee huomattavasti.

Lidokaiini läpäisee veri-aivoesteen ja veri-istukkaesteen luultavasti passiivisella diffuusiolla.

### Biotransformaatio

Lidokaiinilla on voimakas ensikierron metabolia. Yhteensä noin 90 prosenttia lidokaiinista metaboloituu 4-hydroksi-2,6-ksylidiiniksi, 4-hydroksi-2,6-ksylidiiniglukuronidiksi ja vähemmässä määrin aktiivisiksi metaboliiteiksi, joita ovat monoetyyliyliiniksiylididi (MEGX) ja glysiiniksiylididi (GX). MEGX:n ja GX:n farmakologiset/toksikologiset vaikutustavat ovat samankaltaisia kuin lidokaiinilla mutta heikompia. Lidokaiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

### Eliminaatio

Lidokaiinin eliminaation puoliintumisaika on 1,6 tuntia, ja arvioitu ekstraktiosuhde maksassa on 0,65. Lidokaiinin puhdistuma perustuu lähes kokonaan maksan metaboliaan, ja siihen vaikuttavat sekä maksan verenvirtaus että metaboloivien entsyymien aktiivisuus. Noin 90 prosenttia laskimonsisäisesti annetusta lidokaiinista erittyy erilaisina metaboliitteina, ja alle 10 prosenttia erittyy muuttumattomana virtsaan. Pääasiallinen metaboliitti virtsassa on 4-hydroksi-2,6-dimetyylianiiliinin konjugaatti, jonka osuus virtsaan erittyneestä annoksesta on noin 70–80 prosenttia.

### Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisaika voi pidentyä kaksinkertaiseksi tai sitä pidemmäksi. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisaika voi pidentyä. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta lidokaiinin kinetiikkaan, mutta se voi lisätä metaboliittien kertymistä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Farmakologinen turvallisuus

Eläinkokeissa suurten lidokaiiniantosten antamisen jälkeen ilmoitettu myrkyllisyys aiheutti keskushermostoon ja kardiovaskulaariseen järjestelmään kohdistuvia vaikutuksia.

### Genotoksisuus ja karsinogeeninen potentiaali

Lidokaiinilla tehdyissä genotoksisuustesteissä ei saatu näyttöä mutageenisestä potentiaalista.

Lidokaiinin vähemmän merkittäväällä metaboliitilla, 2,6-ksylidiinillä, on kuitenkin osoitettu olevan genotoksista potentiaalia *in vitro* ja *in vivo*.

Lidokaiinista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Prekliinisissä toksikologisissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin pitkäaikaista altistumista rotilla, 2,6-ksylidiinillä on osoitettu olevan karsinogeenistä potentiaalia (nenän alueen ja ihonalaisia kasvaimia sekä tavallista enemmän maksakasvaimia). Eläinkokeissa kasvainten kehittyminen edellytti, että 2,6-ksylidiiniä annettiin suuria annoksia. Ei kuitenkaan tiedetä, mikä on lidokaiinin tämän metaboliitin kasvaimien kehittymistä aiheuttavan vaikutuksen kliininen merkitys silloin, kun sitä käytetään vain ajoittain paikallispuudutteena.

#### Lisääntymis- ja kehitysmyrkyllisyys

Lisääntymistutkimuksissa, joissa rotille annetut lidokaiinannokset olivat enintään 500 mg/kg päivässä, lidokaiini ei vaikuttanut alkion ja sikiön kehitykseen / teratogeenisyyteen. Lisääntymismyrkyllisyyttä käsittelevissä kaneilla tehdyissä tutkimuksissa lidokaiinilla havaittiin olevan alkioon tai sikiöön kohdistuvia myrkyllisiä vaikutuksia, kun annos oli 25 mg/kg s.c. Lidokaiinin ei havaittu heikentävän uros- tai naarasrottien hedelmällisyyttä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hypromelloosi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tälle lääkevalmisteelle ei ole määritetty erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä kalvopakkaukset ulkopakkauksessa suojassa valolta.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Instillido-valmistetta on saatavana steriileissä esitäytetyissä ruiskuissa, jotka sisältävät 6 ml tai 11 ml geeliä. Ruiskuissa on polypropeenista (PP) valmistettu sylinteri ja mäntä sekä bromobutyylikumista valmistettu männän ulosvetoeste ja suojatulppa. Ruiskun kärkeen ei voi kiinnittää neulaa.

Jokainen esitäytetty ruisku on pakattu steriiliin kalvopakkaukseen, joka koostuu polypropeenikalvosta ja pinnoittamattomasta lääketieteelliset vaatimukset täyttävästä paperiarkista.

Ruiskun mitta-asteikon jokainen väli vastaa noin 1 ml:aa geeliä (20,1 mg lidokaiinihydrokloridia, joka vastaa 21,5 mg: aa lidokaiinihydrokloridimonohydraattia).

Pakkauskoot:

10 esitäytettyä ruiskua, joista kussakin on 6 ml geeliä

10 esitäytettyä ruiskua, joista kussakin on 11 ml geeliä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Valmiste on kertakäyttöinen. Ruisku ja mahdollinen käyttämättä jäänyt geeli on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Farco-Pharma GmbH  
Gereonsmühlengasse 1–11  
50670 Köln, Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

41487

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä

01/2023

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.10.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Instillido 20 mg/ml gel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml gel innehåller 20,1 mg lidokainhydroklorid motsvarande 21,5 mg lidokainhydrokloridmonohydrat.

Varje förfylld spruta med 6 ml gel innehåller 120,6 mg lidokainhydroklorid motsvarande 128,9 mg lidokainhydrokloridmonohydrat.

Varje förfylld spruta med 11 ml gel innehåller 221,1 mg lidokainhydroklorid motsvarande 236,3 mg lidokainhydrokloridmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

Klar, nästan färglös, steril gel.

Gelens pH-värde är 6,5.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Instillido är avsedd för ytanestesi och smörjning för:

- Urinröret hos män och kvinnor under cystoskopi, kateterisering, sondering och andra endouretrala undersökningar;
- Proktoskopi och rektoskopi;
- Symtomatisk behandling av smärta i samband med cystit.

Instillido är indicerad för vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

När Instillido används samtidigt med andra produkter som innehåller lidokain måste man ta hänsyn till den totala dosen från alla formuleringar.

Följande dosrekommendationer ska betraktas som en vägledning.

Dosen måste anpassas individuellt av en erfaren läkare.

Dosen varierar och beror vilket område som ska bedövas, mängden blodkärl i vävnaderna, individuell tolerans och anestesteknik. Den lägsta dosen som leder till effektiv anestesi ska användas för att undvika höga plasmanivåer och allvarliga oönskade effekter.

Anestesi uppnås inom 5–15 minuter, beroende på applikationsstället. Anestesin har en verkningstid på ungefär 20 till 30 minuter.

## Dosering

### *Vuxna*

#### **Uretraanestesi**

##### *Män*

För adekvat smärtlindring hos män krävs vanligtvis 20 ml gel (cirka 400 mg lidokainhydroklorid). Gelen instilleras långsamt i urinröret tills patienten känner spänningskänsla (cirka 10 ml). En penisklämma appliceras sedan i minst 5 minuter vid coronan, varefter resten av gelen instilleras.

När anestesi är särskilt viktigt, t.ex. vid sondering eller cystoskopi, instilleras 10–20 ml (cirka 200–400 mg lidokainhydroklorid). Om adekvat smärtlindring inte uppnås, kan 10–20 ml (cirka 200–400 mg lidokainhydroklorid) administreras på nytt. Den maximala dosen lidokainhydroklorid på cirka 800 mg får inte överskridas.

Om endast den främre delen av urinröret ska bedövas, t.ex. vid kateterisering (även självkateterisering), brukar små volymer (5–10 ml, dvs. cirka 100–200 mg lidokainhydroklorid) räcka för insmörjning.

##### *Kvinnor*

Hos kvinnor anpassas mängden instillerad gel till den individuella urinrörsanatomien.

Vanligtvis instilleras 5–10 ml gel (cirka 100–200 mg lidokainhydroklorid) i små portioner för att fylla hela urinröret. Vid behov kan lite gel appliceras på mynningen och spridas ut med en bomullspinne. För att uppnå adekvat anestesi ska man vänta minst 5 minuter innan några urologiska ingrepp utförs.

#### **Symtomatisk smärtbehandling i samband med cystit**

För adekvat smärtlindring krävs vanligtvis 10–20 ml gel (cirka 200–400 mg lidokainhydroklorid).

I början av behandlingen brukar gelen administreras en gång om dagen i en vecka.

Därefter bestämmer läkaren hur ofta och hur länge den ska användas beroende på patientens symtom och tillstånd. Maximal dos är: 20 ml (cirka 400 mg lidokainhydroklorid) en gång om dagen.

#### **Proktoskopi och rektoskopi**

Instillation av 10–20 ml gel (cirka 200–400 mg lidokainhydroklorid) rekommenderas för en adekvat smärtlindring och en liten mängd ska appliceras för att smörja in endoskopet. Vid kombination med andra lidokainprodukter ska den totala dosen lidokainhydroklorid inte överskrida cirka 400 mg.

Absorptionsgraden är särskilt hög i ändtarmen.

## Maximal dosering

### *Vuxna*

Dosen beror på applikationsstället. En säker dos för användning i urinröret och urinblåsan är 40 ml gel (cirka 800 mg lidokainhydroklorid). Den högsta rekommenderade dagliga dosen för vuxna är cirka 800 mg lidokainhydroklorid.

## Pediatrisk population

### *Barn < 2 år*

Instillido är kontraindicerad för barn < 2 år (se avsnitt 4.3).

### *Barn (2–12 år) och ungdomar (över 12 år)*

Hos barn (2–12 år) och ungdomar (över 12 år) är effekten av lidokainhydroklorid-geler inte väl dokumenterad och därför ska dess användning bedömas av läkaren. Specifika doseringsrekommendationer kan inte ges för dessa patientgrupper, men generellt gäller att mängden instillerad gel anpassas till de individuella anatomiska förhållandena i urinröret.

Den systemiska absorptionen av lidokain kan öka hos barn och därför krävs försiktighet.

Generellt ska inte den maximala dosen på 2,9 mg/kg lidokainhydroklorid överskridas för barn i åldern 2

till 12 år (Tabell 1).

Tabell 1: Maximal mängd Instillido [ml] beräknad enligt kroppsvikt

Vikt [kg kroppsvikt]	Maximal dosering [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

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

På grund av den omfattande förstapassagemetabolismen i levern och dess utsöndring via njurarna måste lidokaindoserna minskas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion för att förhindra potentiell metabolitackumulering (se avsnitt 4.4).

Försvagade, äldre, akut sjuka patienter och patienter med sepsis ska ges minskade doser som är anpassade till deras ålder, vikt och fysiska tillstånd, eftersom de kan vara mer känsliga för systemiska effekter på grund av ökade blodnivåer av lidokain efter upprepade doser (se avsnitt 4.4).

Den maximala dosen på 2,9 mg/kg lidokainhydroklorid ska inte överskridas för dessa särskilda populationer.

### Administreringssätt

De förfyllda graderade sprutorna är tillgängliga med 6 ml eller 11 ml gel.

Varje gradering på sprutan motsvarar cirka 1 ml gel (20,1 mg lidokainhydroklorid).

### För uretral användning

#### Bruksanvisning:

Blistерförpackningen innehåller en steril spruta. Öppna inte blistern förrän den ska användas.

1. Tvätta och desinficera yttre uretramynningen.
2. När du är redo att använda blistern, öppnar du den och placerar sprutan på en steril yta.
3. Innan du tar bort sprutspetslocket ska du trycka på det tätande locket med ett finger eller ett annat fast föremål. Tryck in kolven för att få bort eventuellt motstånd. På så sätt kan du se till att sprutan töms lätt och jämnt.
4. Ta bort sprutspetslocket från sprutan. Sprutan är nu färdig att användas.
5. Gelen ska instilleras långsamt och jämnt i urinröret.
6. Vänta några minuter efter att gelen har instillerats så att anestesin får full effekt. Full anestetisk effekt uppnås inom 5 till 15 minuter efter att instillationen har avslutats.

## För andra behandlingar eller förfaranden/undersökningar (intravesikal, rektal)

### Bruksanvisning:

1. När du är redo att använda blistern, öppnar du den och placerar sprutan på en steril yta.
2. Innan du tar bort sprutspetslocket ska du trycka på det tätande locket med ett finger eller ett annat fast föremål. Tryck in kolven för att få bort eventuellt motstånd. På så sätt kan du se till att sprutan töms lätt och jämnt.
3. Ta bort sprutspetslocket från sprutan. Sprutan är nu färdig att användas.
4. Full anestetisk effekt uppnås inom 5 till 15 minuter efter att instillationen har avslutats.

Gel som inte används under ett applikationstillfälle ska kasseras.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot lokalanestetika av amidtyp.
- Barn under 2 år.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### För hög absorption

För hög dosering eller korta intervall mellan doserna kan leda till höga plasmanivåer och allvarliga oönskade effekter. Patienterna ska instrueras att strikt följa de rekommenderade riktlinjerna för dosering och administrering (behandling av allvarliga biverkningar kan kräva användning av utrustning för återupplivning, syrgas och andra läkemedel för återupplivning).

Absorptionen från sårtytor och slemhinnor är relativt hög. Eftersom det är möjligt att det sker en betydande systemisk absorption med en ökad risk för toxiska symtom, t.ex. kramper, ska Instillido användas med försiktighet hos patienter med traumatiserade slemhinnor och/eller sepsis i det föreslagna applikationsområdet.

Om mer än den rekommenderade mängden instilleras under uretraanestesi och en betydande mängd gel tränger in i urinblåsan, eller om det finns ett inflammerat, ulceröst urinrör, kan detta i allmänhet leda till ökad absorption av lidokain och följaktligen till överdosering med oönskade effekter i centrala nervsystemet och kardiovaskulära systemet (se även avsnitt 4.9), särskilt hos barn och äldre patienter.

Om dosen eller administreringen sannolikt leder till höga blodnivåer behöver vissa patienter särskild tillsyn för att förhindra potentiellt farliga biverkningar:

- Äldre patienter, patienter med dåligt allmäntillstånd och patienter med sepsis (se avsnitt 4.2).
- Patienter med epilepsi.
- Patienter med bradykardi eller nedsatt kardiovaskulär funktion, eftersom de kan ha svårare att kompensera för funktionsförändringar i samband med förlängd AV-överledning som orsakas av lokalanestetika av amidtyp.
- Patienter med hjärtsvikt eller med AV-block.
- Patienter i chock.
- Patienter med nedsatt njurfunktion och leversjukdom (se avsnitt 4.2).
- Patienter med dysfunktionell andning.
- Patienter som lider av myasthenia gravis; dessa är särskilt känsliga för lokalanestetika.

#### Antiarytmiska läkemedel av klass III

Patienter som behandlas med antiarytmiska läkemedel av klass III (t.ex. amiodaron) ska stå under noggrann övervakning och EKG-övervakning ska övervägas, eftersom kardiella effekter kan vara additiva (se avsnitt 4.5).

#### Methemoglobinemi

Fall av methemoglobinemi har rapporterats i samband med användning av lokalanestetika. Patienter med brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas, ärftlig eller idiopatisk methemoglobinemi är mer benägna att få tecken på methemoglobinemi som inducerats av aktiva substanser. Hos patienter med glukos-6-



fosfatdehydrogenasbrist är antidoten metylenblått ineffektivt för att minska halten methemoglobin och det kan oxidera själva hemoglobinet och därför kan inte metylenblått användas som behandling.

#### Patienter med porfyri

Lidokain kan vara porfyrinogent och ska endast användas hos patienter med akut porfyri vid starka eller akuta indikationer och då under noggrann övervakning. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas för alla patienter med porfyri.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### **Farmakodynamiska interaktioner**

##### Lokalanestetika och medel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika av amidtyp

Instillido ska inte användas hos patienter som får lidokain eller andra lokalanestetika eller medel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika av amidtyp eftersom de toxiska effekterna är additiva.

##### Antiarytmika

Antiarytmika av klass I (t.ex. mexiletin) ska användas med försiktighet eftersom de toxiska effekterna är additiva och potentiellt synergistiska.

Specifika interaktionsstudier med lidokain och antiarytmika av klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts, men försiktighet rekommenderas (se avsnitt 4.4).

På grund av möjliga additiva effekter på hjärtat måste lidokain användas med försiktighet hos patienter som får andra antiarytmika, såsom betablockerare (t.ex. propranolol, metoprolol) eller kalciumkanalantagonister (t.ex. diltiazem, verapamil).

#### **Farmakokinetiska interaktioner**

##### Betareceptorblockerare, cimetidin

Betareceptorblockerare (t.ex. propranolol, metoprolol (se även ovan)) och cimetidin (se även nedan) minskar hjärtminutvolymen och/eller det hepatiska blodflödet och minskar därför plasmaclearance av lidokain, vilket förlänger dess elimineringshalveringstid. Man bör därför ta lämplig hänsyn till risken för ackumulering av lidokain.

##### CYP 3A4- och/eller CYP 1A2-hämmare

Samtidig administrering av lidokain med CYP 3A4- och/eller CYP 1A2-hämmare kan leda till ökade plasmakoncentrationer av lidokain. Ökade plasmanivåer har rapporterats för t.ex. erytromycin, fluvoxamin, amiodaron, cimetidin och proteashämmare (t.ex. ritonavir).

Vid topisk användning av lidokain är plasmakoncentrationerna viktiga av säkerhetsskäl (se avsnitt 4.4). När Instillido används i enlighet med dosrekommendationerna är den systemiska exponeringen dock låg och därför förväntas inte de ovan nämnda metaboliska interaktionerna ha någon klinisk betydelse.

##### Methemoglobinemi

Methemoglobinemi kan förvärras hos patienter som redan tar methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin, fenobarbital). Denna lista är inte heltäckande. Se även avsnitt 4.4.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av lidokain till gravida kvinnor. Lidokain passerar placenta. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid exponeringar som är relevanta för topisk applicering av lidokain (se avsnitt 5.3). Användning av Instillido kan övervägas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

### Amning

Lidokain utsöndras i bröstmjolk, men vid terapeutiska doser av Instillido förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

### Fertilitet

Det finns inga data på effekten av lidokain på fertiliteten hos människa. Djurstudier har inte visat på någon nedsatt fertilitet hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att det uppkommer effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men det kan inte helt uteslutas vid individuell överkänslighet.

## 4.8 Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Det är osannolikt att oönskade effekter uppstår efter användning av Instillido, så länge läkemedlet används enligt rekommendationerna och nödvändiga försiktighetsåtgärder vidtas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### *Tabell över biverkningar*

Frekvenskategorierna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion, kontaktdermatit	Sällsynta
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Irritation vid administreringsstället	Mycket sällsynta

Lidokain kan orsaka symtom med systemiska oönskade effekter eller akut toxicitet om höga plasmanivåer uppstår till följd av snabb absorption eller överdosering (se avsnitt 4.9 Överdoser och 5.1 Farmakodynamiska egenskaper).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsö- och sjukvårdspersonal uppmanas att

rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Om symtom på systemisk toxicitet uppstår påminner dessa om de som uppstår efter administrering av lokalanestetika via andra administreringsvägar.

Överdoser kan manifesteras som en övergående stimulering av det centrala nervsystemet med följande tidiga symtom: gäspning, rastlöshet, yrsel, illamående, kräkningar, dysartri, ataxi, hörsel- och synstörningar. Måttlig toxicitet kan också orsaka muskelryckningar och kramper. Detta kan följas av medvetlöshet, andningsdepression och koma. Vid mycket allvarlig toxicitet, om myokardiet har minskad kontraktilitet och fördröjd impulsöverföring, kan hypotoni och kardiovaskulär kollaps förväntas, följt av fullständigt hjärtblock och hjärtstillestånd.

### Behandling av akut toxicitet

Om tecken på akut toxicitet uppträder under administrering av ett lokalanestetikum ska administreringen av detta anestetikum omedelbart avbrytas.

CNS-symtom (kramper, CNS-depression) måste omedelbart behandlas med lämpligt luftvägs- /andningsstöd och administrering av kramplösande läkemedel.

Vid cirkulationsstillestånd ska omedelbar hjärt- och lungräddning påbörjas.

Optimal syresättning, ventilation och cirkulationsstöd samt behandling av acidosis är av avgörande betydelse.

Vid kardiovaskulär depression (hypotoni, bradykardi) ska lämplig behandling med intravenösa vätskor, vasopressorer, kronotropa och/eller inotropa medel övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet, anestetika, lokalanestetika, amidier  
ATC-kod: N01BB02

Instillido är en steril gel för topisk anestesi av slemhinnor.

#### Verkningsmekanism/farmakodynamisk effekt

Lidokain är ett lokalanestetikum av amidtyp.

Instillido ger omedelbar och djup anestesi av slemhinnorna. Vid endoskopi och kateterisering ger det även bättre glidegenskaper hos de material som ska föras in.

Instillido är särskilt lämplig för uretraanestesi. Anesteseffekten brukar uppnås snabbt (inom 5 minuter, beroende på applikationsstället).

Den lokalanestetiska effekten av lidokain beror på ett hämmat Na<sup>+</sup>-inflöde i nervfibrerna genom att det blockerar de spänningsberoende Na<sup>+</sup>-kanalerna. Eftersom effekten beror på pH-värdet i den omgivande miljön (förekomst av den aktiva substansen som en oladdad bas eller som en katjon) kommer lidokainets effektivitet att minska i det inflammerade området.

Lokalanestetika kan ha liknande effekter på exciterbara membran i hjärnan och myokardiet. Om stora mängder snabbt når den systemiska cirkulationen kommer symtom och tecken på förgiftning i centrala nervsystemet och hjärt- och kärlsystemet att uppstå.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Lidokain kan absorberas efter topisk administrering på slemhinnor. Dess absorptionshastighet och mängden som absorberas beror på koncentrationen och den totala dosen som administrerats, det specifika applikationsstället och exponeringstiden. I allmänhet har lokalanestetika en hög absorptionshastighet efter topisk applicering på sårytor och slemhinnor.

Blodkoncentrationerna av lidokainhydroklorid efter instillation av gelen i ett intakt urinerör och urinblåsa i doser på upp till cirka 800 mg är ganska låga och ligger under de nivåer vid vilka systemiska effekter eller toxicitet sannolikt uppstår.

Lesioner i uretraslemhinnan och/eller ytförstoring på grund av uretradilatation kan leda till ökad absorption av lidokain.

### Distribution

När lidokain ges intravenöst är distributionsvolymen normalt mellan 0,6 till 4,5 l/kg. Distributionsvolymen kan ändras hos patienter som lider av följande sjukdomar, t.ex. hjärtinsufficiens, leverinsufficiens eller njurinsufficiens.

Plasmaproteinbindningen av lidokain beror på läkemedelskoncentrationen och den bundna fraktionen minskar med ökande koncentration. Vid koncentrationer på 1 till 4 mikrogram fri bas per ml, är 60–80 % av lidokainet proteinbundet. Bindningen är också beroende av plasmakoncentrationen av alfa-1-syrasglykoprotein (AAG), ett akutfasprotein som binder fritt lidokain. Efter trauma, kirurgi eller brännskador kan AAG-koncentrationen öka, beroende på patientens patofysiologiska tillstånd, och leda till en ökad proteinbindning av lidokain i plasman. Hos nyfödda och patienter med nedsatt leverfunktion är AAG-koncentrationen istället låg, vilket leder till en markant minskad proteinbindning av lidokain i plasman.

Lidokain passerar blod-hjärnbarriären och placentabarriären, förmodligen genom passiv diffusion.

### Metabolism

Lidokain genomgår en omfattande förstapassagemetabolism. Totalt metaboliseras ca 90 % av lidokainet till 4-hydroxi-2,6-xyloidin, 4-hydroxi-2,6-xyloidin-glukuronid och i mindre grad till de aktiva metaboliterna monoetylglycin-xyloidid (MEGX) och glycinxyloidid (GX). De farmakologiska/toxikologiska effekterna av MEGX och GX liknar, men är mindre potenta, än dem av lidokain. Lidokain och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

### Eliminering

Lidokain har en elimineringshalveringstid på 1,6 timmar och en uppskattad hepatisk extraktionskvot på 0,65. Clearance av lidokain sker nästan uteslutande via metabolismen i levern och beror på både leverns blodflöde och aktiviteten hos de metaboliserande enzymerna. Cirka 90 % av det lidokain som administreras intravenöst utsöndras i form av olika metaboliter och mindre än 10 % utsöndras oförändrat i urinen. Den primära metaboliten i urinen är ett konjugat av 4-hydroxi-2,6-dimetylanilin, som motsvarar cirka 70–80 % av den dos som utsöndras i urinen.

### Särskilda populationer

Halveringstiden kan fördubblas eller fördröjas ännu mer hos patienter med nedsatt leverfunktion. Hos patienter med allvarlig hjärtsvikt kan elimineringshalveringstiden förlängas. Nedsatt njurfunktion påverkar inte lidokainkinetiken men kan höja ackumuleringen av metaboliter.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Säkerhetsfarmakologi

Den toxicitet som rapporterades efter administrering av höga doser lidokain i djurstudier hade effekter på centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

#### Genotoxicitet och karcinogenicitet

Genotoxicitetstester med lidokain visade inga evidens för mutagen potential. Emellertid har 2,6-xylidin, en mindre förekommande metabolit av lidokain, visat genotoxisk potential *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitetsstudier har inte genomförts med lidokain. Det har visats att 2,6-xylidin har karcinogen potential (tumörer i näshålan och subkutana tumörer samt ökad förekomst av levertumörer) i prekliniska toxikologiska studier där kronisk exponering hos råttor utvärderades. I djurstudier krävdes höga doser av 2,6-xylidin för att inducera tumörer. Det är okänt om den tumörinducerande effekten av denna lidokainmetabolit efter intermitterant användning som lokalanestetikum har en klinisk relevans.

#### Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Lidokain hade ingen effekt på embryogenes/fosterutveckling/teratogenicitet i reproduktionsstudier som utfördes på råttor med lidokaindoser på upp till 500 mg/kg/dag. I reproduktionstoxikologiska studier detekterades embryotoxiska eller fetotoxiska effekter av lidokain vid doser på 25 mg/kg s.c. hos kanin. Lidokain har inte visats ge nedsatt fertilitet hos han- eller honråttor.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Renat vatten

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara blistren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Instillido finns tillgänglig i sterila förfyllda sprutor innehållande 6 ml eller 11 ml gel. Sprutorna består av en sprutcylinder och en kolvstång av polypropen (PP) samt ett kolvstopp och en tätande skyddshatt av bromobutylgummi. Sprutspetsen är inte utformad för montering av nål.

Varje förfylld spruta är förpackad i en steril blisterförpackning bestående av en polypropenfilm och ett obelagt, medicinskt pappersark.

Varje gradering på sprutan motsvarar cirka 1 ml gel (motsvarande 20,1 mg lidokainhydroklorid).

Förpackningsstorlekar:

10 förfyllda sprutor med 6 ml gel vardera

10 förfyllda sprutor med 11 ml gel vardera

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Sprutan och ej använd gel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Farco-Pharma GmbH  
Gereonsmühlengasse 1-11  
50670 Köln  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41487

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

01.2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.10.2023