

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instillido 20 mg/ml gel in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml gel bevat 20,1 mg lidocaïnehydrochloride, overeenkomend met 21,5 mg lidocaïnehydrochloride-monohydraat.

Elke voorgevulde spuit met 6 ml gel bevat 120,6 mg lidocaïnehydrochloride.

Elke voorgevulde spuit met 11 ml gel bevat 221,1 mg lidocaïnehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Heldere, bijna kleurloze, steriele gel.

De pH van de gel is 6,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Instillido 20 mg/ml gel is bedoeld voor anesthesie van oppervlakken en glijmiddel voor:

- de urethra van mannen en vrouwen tijdens cystoscopie, katheterisatie, onderzoek met een sonde en andere endo-urethrale ingrepen;
- proctoscopie en rectoscopie;
- symptomatische behandeling van pijn in verband met cystitis.

Instillido 20 mg/ml gel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wanneer Instillido 20 mg/ml gel gelijktijdig wordt gebruikt met andere producten die lidocaïne bevatten, moet rekening worden gehouden met de totale dosis waaraan door alle formuleringen wordt bijgedragen.

De onderstaande doseringsadviezen dienen als richtlijn te worden beschouwd.

De dosis moet individueel worden aangepast door een ervaren arts.

De dosering varieert en is afhankelijk van het gebied dat moet worden verdoofd, de vasculariteit van de weefsels, de individuele tolerantie en de toegepaste techniek voor anesthesie. De laagste dosering die leidt tot effectieve anesthesie dient te worden gebruikt om hoge plasmaspiegels en ernstige bijwerkingen te voorkomen.

Anesthesie wordt binnen 5-15 minuten bereikt, afhankelijk van het gebied waarop de gel wordt aangebracht. De anesthesie houdt ongeveer 20 tot 30 minuten aan.

Dosering

Volwassenen

Urethrale anesthesie

Mannelijke patiënten

Voor adequate analgesie bij mannen is doorgaans 20 ml gel (ongeveer 400 mg lidocaïnehydrochloride) nodig. De gel wordt langzaam in de urethra gedruppeld totdat de patiënt spanning voelt (ongeveer 10 ml). Dan wordt gedurende minimaal 5 minuten een penisklem op de corona gezet. Daarna wordt de rest van de gel ingedruppeld.

Wanneer anesthesie extra belangrijk is, bijvoorbeeld bij het inbrengen van een sonde of bij cystoscopie, wordt 10-20 ml (ongeveer 200-400 mg lidocaïnehydrochloride) ingedruppeld. Wanneer adequate analgesie niet wordt bereikt, kan nogmaals 10-20 ml (ongeveer 200-400 mg lidocaïnehydrochloride) worden toegediend. De maximale dosis van ongeveer 800 mg lidocaïnehydrochloride mag niet worden overschreden.

Om alleen de urethra anterior bij mannen te verdoven, bijvoorbeeld voor katheterisatie (inclusief zelf-katheterisatie), zijn kleine volumes (5-10 ml, d.w.z. ongeveer 100-200 mg lidocaïnehydrochloride) doorgaans voldoende als glijmiddel.

Vrouwelijke patiënten

Bij vrouwen wordt de hoeveelheid gel die wordt ingedruppeld aangepast aan de anatomie van de urethra van de individuele vrouw.

Doorgaans wordt 5-10 ml gel (ongeveer 100-200 mg lidocaïnehydrochloride) met kleine beetjes tegelijk ingedruppeld. Hiermee wordt de hele urethra gevuld. Indien gewenst kan een beetje gel op het orificium urethrae worden aangebracht en met een wattenstaafje worden uitgesmeerd. Voor het verkrijgen van adequate anesthesie dient minimaal 5 minuten te worden gewacht voordat een urologische ingreep wordt gestart.

Symptomatische behandeling van pijn in verband met cystitis

Voor adequate analgesie is doorgaans 10-20 ml (ongeveer 200-400 mg lidocaïnehydrochloride) nodig.

In het begin van de behandeling wordt de gel doorgaans gedurende één week, eenmaal per dag toegediend.

Daarna beslist de arts over de frequentie en duur van het gebruik, gebaseerd op de symptomen en de toestand van de patiënt. De maximale dosis is eenmaal per dag 20 ml (ongeveer 400 mg lidocaïnehydrochloride).

Proctoscopie en rectoscopie

Indruppelen van 10-20 ml (ongeveer 200-400 mg lidocaïnehydrochloride) gel wordt aanbevolen voor adequate analgesie. Daarbij moet een kleine hoeveelheid op de endoscoop worden aangebracht als glijmiddel. Wanneer toediening wordt gecombineerd met andere producten die lidocaïne bevatten, dient de totale dosis lidocaïnehydrochloride niet meer te zijn dan ongeveer 400 mg.

De mate van absorptie is met name in het rectum hoog.

Maximale dosering

Volwassenen

De dosis is afhankelijk van de plaats van aanbrengen. Een veilige dosis voor gebruik in de urethra en de blaas is 40 ml gel (ongeveer 800 mg lidocaïnehydrochloride). De maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor volwassenen is ongeveer 800 mg lidocaïnehydrochloride.

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 2 jaar

Instillido 20 mg/ml gel is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.3).

Kinderen (2-12 jaar) en adolescenten (ouder dan 12 jaar)

Bij kinderen (2-12 jaar) en adolescenten (ouder dan 12 jaar) is het effect van lidocaïnehydrochloride gel niet goed aangetoond. Daarom moet het gebruik ervan in deze leeftijdsgroepen worden beoordeeld door de arts. Specifieke doseringsadviezen kunnen voor deze patiëntgroepen niet worden gegeven, maar als algemene regel wordt de hoeveelheid ingedruppelde gel aangepast aan de anatomie van de urethra van de individuele patiënt.

De systemische absorptie van lidocaïne kan bij kinderen verhoogd zijn, voorzichtigheid is daarom vereist.

Over het algemeen mag de maximale dosis van 2,9 mg/kg lidocaïnehydrochloride niet worden overschreden bij kinderen in de leeftijd van 2-12 jaar (tabel 1).

Tabel 1: Maximale hoeveelheid Instillido 20 mg/ml gel [ml] berekend per lichaamsgewicht

Gewicht [kg lichaamsgewicht]	Maximale dosering [ml] Instillido 20 mg/ml gel
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

Speciale patiëntgroepen

Verminderde nier- of leverfunctie

Vanwege het extensieve 'first-pass'-metabolisme in de lever en de uitscheiding via de nieren moeten de doses lidocaïne worden verlaagd bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie, om mogelijke ophoping van metabolieten te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Zwakkeren, ouderen, patiënten met acute ziekte en patiënten met sepsis dienen verlaagde doses te krijgen in overeenstemming met hun leeftijd, gewicht en lichamelijke toestand, omdat ze gevoeliger kunnen zijn voor systemische effecten als gevolg van verhoogde bloedwaarden van lidocaïne na herhaalde doses (zie rubriek 4.4).

De maximale dosis van 2,9 mg/kg lidocaïnehydrochloride mag in deze speciale patiëntgroepen niet worden overschreden.

Wijze van toediening

De voorgevulde spuiten met maataanduiding zijn leverbaar met 6 ml of 11 ml gel.

Elke maatstreep op de spuit komt overeen met ongeveer 1 ml gel (20,1 mg lidocaïnehydrochloride).

Voor urethraal gebruik

Instructies voor gebruik:

De blisterverpakking bevat een steriele spuit. Wacht met het openen van de blisterverpakking totdat u klaar bent om hem te gebruiken.

1. Reinig en ontsmet de buitenkant van het orificium urethrae.
2. Wanneer u klaar bent om de spuit te gebruiken, opent u de blisterverpakking en de laat u de spuit op een steriel oppervlak vallen.
3. Voordat u de dop van de tip verwijdert, duwt u de afsluitende dop tegen een vinger of ander vast voorwerp. Duw de zuiger in om eventuele aanwezige weerstand weg te nemen. Dit helpt ervoor te zorgen dat de spuit gemakkelijk en gelijkmatig kan worden leeggeduwd.
4. Neem de dop van de tip van de spuit. De spuit is nu klaar voor gebruik.
5. De gel dient langzaam en gelijkmatig in de urethra te worden gedruppeld.
6. Wacht na het indruppelen van de gel een paar minuten, tot het effect van het anestheticum volledig is. Volledig effect van het anestheticum wordt binnen 5-15 minuten na afloop van het indruppelen bereikt.

Voor andere behandelingen of ingrepen/onderzoeken
(intravesicaal, rectaal)

Instructies voor gebruik:

1. Wanneer u klaar bent om de spuit te gebruiken, opent u de blisterverpakking en de laat u de spuit op een steriel oppervlak vallen.
2. Voordat u de dop van de tip verwijdert, duwt u de afsluitende dop tegen een vinger of ander vast voorwerp. Duw de zuiger in om eventuele aanwezige weerstand weg te nemen. Dit helpt ervoor te zorgen dat de spuit gemakkelijk en gelijkmatig kan worden leeggeduwd.
3. Neem de dop van de tip van de spuit. De spuit is nu klaar voor gebruik.
4. Volledig effect van het anestheticum wordt binnen 5-15 minuten na afloop van het indruppelen bereikt.

Alle gel die bij een enkele aanbrenging niet wordt gebruikt, moet worden weggegooid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide-type.
- Kinderen jonger dan 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overmatige absorptie

Overmatige dosering of korte intervallen tussen doses kunnen leiden tot hoge plasmaconcentraties en ernstige bijwerkingen. Patiënten moeten het advies krijgen om zich strikt aan de aanbevolen dosering en de richtlijnen voor toediening te houden (voor de behandeling van ernstige bijwerkingen kan het gebruik van reanimatie-apparatuur, zuurstof en andere reanimatiemiddelen nodig zijn).

De absorptie vanuit wondoppervlakken en slijmvliezen is relatief hoog. Vanwege de mogelijkheid van significante systemische absorptie met een verhoogd risico op toxische symptomen, zoals convulsies, dient Instillido 20 mg/ml gel met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met beschadigde slijmvliezen en/of sepsis in het gebied van de voorgestelde toepassing.

Als er meer dan de aanbevolen hoeveelheid wordt ingedruppeld tijdens urethrale anesthesie en er een significante hoeveelheid gel in de blaas terechtkomt, of als er sprake is van een ontstoken, zwerende urethra, kan dit over het algemeen leiden tot verhoogde absorptie van lidocaïne en als gevolg daarvan tot overdosering, met bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel en hart en bloedvaten (zie ook rubriek 4.9), vooral bij kinderen en oudere patiënten.

Als het waarschijnlijk is dat de dosis of toediening leidt tot hoge bloedconcentraties hebben sommige patiënten speciale aandacht nodig om potentieel gevaarlijke bijwerkingen te voorkomen:

- oudere patiënten, patiënten met een slechte algehele gezondheid en patiënten met sepsis (zie rubriek 4.2)
- patiënten met epilepsie
- patiënten met bradycardie of een verminderde cardiovasculaire functie, aangezien zij mogelijk minder in staat zijn om te compenseren voor functionele veranderingen die geassocieerd zijn met de verlenging van de AV-geleiding die wordt veroorzaakt door lokale anesthetica van het amide-type
- patiënten met hartdecompensatie of met AV-blok
- patiënten met shock
- patiënten met afgenomen nierfunctie en hepatische ziekte (zie rubriek 4.2)
- patiënten met respiratoire disfunctie
- patiënten die lijden aan myasthenia gravis; zij zijn extra gevoelig voor lokale anesthetica.

Antiarritmica van klasse III

Patiënten die worden behandeld met antiarritmica van klasse III (bijv. amiodaron) dienen onder nauwlettend toezicht te blijven en bewaking met ecg dient te worden overwogen, aangezien effecten op het hart additief kunnen zijn (zie rubriek 4.5).

Methemoglobinemie

Er zijn gevallen van methemoglobinemie gemeld in verband met het gebruik van lokale anesthetica. Patiënten met methemoglobinemie door een defect in glucose-6-fosfaatdehydrogenase, of erfelijke of idiopathische methemoglobinemie, zijn gevoeliger voor door de werkzame stof geïnduceerde tekenen van methemoglobinemie. Bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie werkt het antidotum methyleenblauw niet voor het verlagen van methemoglobine en kan het hemoglobine zelf oxideren. Daarom kan behandeling met methyleenblauw niet worden gegeven.

Patiënten met porfyrie

Lidocaïne is mogelijk porfyriogeen en mag alleen bij patiënten met acute porfyrie worden gebruikt in geval van sterke of urgente indicaties. Patiënten dienen in dat geval nauwlettend te worden bewaakt. Voor alle porfyrie-patiënten dienen gepaste voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Lokale anesthetica en middelen die structureel verwant zijn met lokale anesthetica van het amide-type

Instillido 20 mg/ml gel mag niet worden gebruikt bij patiënten die lidocaïne krijgen of andere lokale anesthetica of middelen die structureel verwant zijn met lokale anesthetica van het amide-type, omdat de toxische effecten additief zijn.

Antiarritmica

Antiarritmica van klasse I (zoals mexiletine) dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt omdat toxische effecten additief en potentieel synergistisch zijn.

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar interacties tussen lidocaïne en antiarritmica van klasse III (bijv. amiodaron), maar voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.4).

Vanwege de mogelijke additieve effecten op het hart moet lidocaïne met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die andere antiarritmica krijgen, zoals bètablokkers (bijv. propranolol, metoprolol) of calciumantagonisten (bijv. diltiazem, verapamil).

Farmacokinetische interacties

Bètareceptorblokkers, cimetidine

Bètareceptorblokkers (bijv. propranolol, metoprolol (zie ook hierboven)) en cimetidine (zie ook hierboven) verlagen het hartminuutvolume en/of de hepatische bloedstroom en verlagen daardoor de plasmaklaring van lidocaïne, zodat de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd. Er dient daarom terdege rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van accumulatie van lidocaïne.

Remmers van CYP3A4 en/of CYP1A2

Gelijktijdige toediening van lidocaïne en remmers van CYP3A4 en/of CYP1A2 kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties lidocaïne. Verhoogde plasmaconcentraties zijn gemeld voor bijv. erytromycine, fluvoxamine, amiodaron, cimetidine en proteaseremmers (bijv. ritonavir).

Bij topisch gebruik van lidocaïne zijn de plasmaconcentraties belangrijk om veiligheidsredenen (zie rubriek 4.4). Wanneer Instillido 20 mg/ml gel echter volgens de doseringsadviezen wordt gebruikt, is de systemische blootstelling laag en wordt niet verwacht dat de hierboven genoemde metabole interacties van klinisch belang zijn.

Methemoglobinemie

Methemoglobinemie kan sterker zijn bij patiënten die al methemoglobine-inducerende geneesmiddelen gebruiken (bijv. sulfonamiden, nitrofurantoïne, fenytoïne, fenobarbital). Deze opsomming is niet volledig. Zie ook rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lidocaïne bij zwangere vrouwen. Lidocaïne passeert de placenta. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Instillido 20 mg/ml gel tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Lidocaïne wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses Instillido 20 mg/ml gel worden er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van lidocaïne op de vruchtbaarheid bij mensen. Uit dieronderzoek is geen verminderde vruchtbaarheid van mannetjes- of vrouwtjesratten gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen zijn onwaarschijnlijk, maar kunnen niet volledig worden uitgesloten in geval van verhoogde individuele gevoeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het is niet waarschijnlijk dat er bijwerkingen optreden na gebruik van Instillido 20 mg/ml gel, zolang het geneesmiddel volgens de aanbevelingen wordt gebruikt en de nodige voorzorgsmaatregelen worden genomen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie-categorieën worden gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, anafylactische reactie, contactdermatitis	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Irritatie op de toedieningsplaats	Zeer zelden

Lidocaïne kan symptomen van systemische bijwerkingen of acute toxiciteit veroorzaken indien er hoge plasmaconcentraties optreden als gevolg van snelle absorptie of overdosering (zie rubriek 4.9 'Overdosering' en 5.1 'Farmacodynamische eigenschappen').

Melding van vermoedelijk bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Als er symptomen van systemische toxiciteit optreden, zijn deze van dezelfde aard als de symptomen die optreden na toediening van lokale anesthetica via andere toedieningswegen.

Overdosering kan tot uiting komen als een tijdelijke stimulering van het centrale zenuwstelsel met de volgende vroege symptomen: geeuwen, rusteloosheid, duizeligheid, nausea, braken, dysartrie, ataxie, gehoor- en visusstoornissen. Matige toxiciteit kan ook spiertrekkingen en convulsies veroorzaken. Dit kan worden gevolgd door bewustzijnsverlies, onderdrukte ademhaling en coma. Bij zeer ernstige toxiciteit als gevolg van verminderde contractiliteit van het myocard en vertraagde prikkelgeleiding kunnen hypotensie en cardiovasculaire collaps worden verwacht, gevolgd door volledig hartblok en hartstilstand.

Behandeling van acute toxiciteit

Indien er tijdens de toediening van het lokale anestheticum tekenen van acute toxiciteit optreden, dient de toediening van het anestheticum onmiddellijk te worden gestopt.

Symptomen van het CZS (convulsie, CZS-depressie) moeten direct worden behandeld met gepaste ondersteuning van de luchtwegen/ademhaling en toediening van anticonvulsiva.

In geval van circulatoir arrest dient onmiddellijk cardiopulmonale reanimatie te worden gestart.

Optimale zuurstofverzadiging, beademing en circulatoire ondersteuning, evenals behandeling van acidose, zijn van vitaal belang.

Indien cardiovasculaire depressie optreedt (hypotensie, bradycardie) dient gepaste behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressor, chronotrope en/of inotrope middelen te worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel; Anesthetica; Anesthetica, lokale; Amiden
ATC-code: N01BB02

Instillido 20 mg/ml gel is een steriele gel voor topische mucosale anesthesie.

Werkingsmechanisme/ farmacodynamische effecten

Lidocaïne is een lokaal anestheticum van het amide-type.

Instillido 20 mg/ml gel veroorzaakt onmiddellijke en diepe anesthesie van de slijmvliezen. Bij endoscopie en katheterisatie dient het ook als glijmiddel voor de in te brengen materialen.

Instillido 20 mg/ml gel is met name geïndiceerd voor anesthesie van de urethra. Het anestetische effect treedt doorgaans snel op (binnen 5 minuten, afhankelijk van het gebied waar de gel wordt aangebracht).

Het lokale anestetische effect van lidocaïne is gebaseerd op een remming van de Na⁺-influx bij de zenuwvezels, door blokkering van de spanningsafhankelijke natriumkanalen. Omdat het effect afhankelijk is van de pH-waarde van de omgeving (aanwezigheid van de werkzame stof als een niet-geladen base of als een kation), is de effectiviteit van lidocaïne in een ontstoken gebied verminderd.

Lokale anesthetica kunnen vergelijkbare effecten hebben op exciteerbare membranen in de hersenen en het myocard. Indien grote hoeveelheden de systemische circulatie snel bereiken, treden tekenen en symptomen van het centrale zenuwstelsel en hart en bloedvaten op.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lidocaïne kan na topische toediening aan slijmvliezen worden geabsorbeerd. De absorptiesnelheid en de hoeveelheid van de dosis die wordt geabsorbeerd zijn afhankelijk van de concentratie en de totale toegediende dosis, de specifieke aanbrengplaats en de duur van de blootstelling. Over het algemeen is de absorptiesnelheid van lokale anesthetica hoog wanneer deze middelen op wondoppervlakken en slijmvliezen worden aangebracht.

De concentraties lidocaïnehydrochloride in bloed, na het indruppelen van de gel in de intacte urethra en blaas in doses tot ongeveer 800 mg, zijn redelijk laag en onder het niveau waarbij er waarschijnlijk systemische effecten of toxiciteit optreden.

Laesies van het urethrale slijmvlies en/of vergroting van het oppervlak als gevolg van urethrale dilatatie kunnen leiden tot verhoogde absorptie van lidocaïne.

Distributie

Wanneer lidocaïne intraveneus aan normale proefpersonen wordt toegediend, bedraagt het distributievolume 0,6 tot 4,5 l/kg. Het distributievolume kan veranderd zijn bij patiënten die aan andere ziekten lijden, bijv. hartfalen, leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie.

De binding van lidocaïne aan plasma-eiwitten is afhankelijk van de concentratie van het geneesmiddel. De gebonden fractie neemt af bij stijgende concentratie. Bij concentraties van 1 tot 4 microgram vrije

base per ml is 60% tot 80% van de lidocaïne gebonden aan eiwitten. De binding is ook afhankelijk van de plasmaconcentraties van alfa-1-zure glycoproteïne (AAG), een acutefaseproteïne dat vrije lidocaïne bindt. Na trauma, operatie of brandwonden kan de concentratie AAG zijn verhoogd, afhankelijk van de pathofysiologische toestand van de patiënt. Hierdoor neemt de binding van lidocaïne aan plasma-eiwitten toe, terwijl bij pasgeborenen en patiënten met een verminderde leverfunctie de concentraties AAG laag zijn, hetgeen leidt tot een aanzienlijke afname van de binding van lidocaïne aan plasma-eiwitten.

Lidocaïne passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta, waarschijnlijk door passieve diffusie.

Biotransformatie

Lidocaïne heeft een sterk 'first-pass'-metabolisme. In totaal wordt ongeveer 90% van de lidocaïne gemetaboliseerd tot 4-hydroxy-2,6-xylidine en verder tot 4-hydroxy-2,6-xylidineglucuronide en, in mindere mate, tot de actieve metabolieten mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX). De farmacologische/toxicologische werking van MEGX en GX is vergelijkbaar met, maar minder sterk dan, die van lidocaïne. Lidocaïne en de metabolieten daarvan worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden.

Eliminatie

Lidocaïne heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 1,6 uur en een geschatte hepatische extractieratio van 0,65. De klaring van lidocaïne gebeurt bijna volledig via metabolisatie in de lever en is afhankelijk van zowel de bloedstroom door de lever als de activiteit van metaboliserende enzymen. Ongeveer 90% van de intraveneus toegediende lidocaïne wordt uitgescheiden in de vorm van verscheidene metabolieten en minder dan 10% wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. De primaire metaboliet in de urine is een conjugaat van 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline. Ongeveer 70-80% van de in de urine uitgescheiden dosis bestaat uit dit conjugaat.

Speciale patiëntgroepen

De halfwaardetijd kan met een factor 2 of meer verlengd zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij patiënten met ernstig hartfalen kan de eliminatiehalfwaardetijd verlengd zijn. Nierfunctiestoornis heeft geen invloed op de kinetiek van lidocaïne, maar kan de accumulatie van metabolieten verhogen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie

In dieronderzoek veroorzaakte de toxiciteit die werd gemeld na de toediening van hoge doses lidocaïne effecten op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire stelsel.

Genotoxiciteit en carcinogeen potentieel

Uit genotoxiciteitstests met lidocaïne zijn geen tekenen van mutageen potentieel gebleken. 2,6-xylidine, een minder belangrijke metaboliet van lidocaïne, heeft echter *in vitro* en *in vivo* genotoxisch potentieel vertoond.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met lidocaïne. In preklinische toxicologische onderzoeken waarin chronische blootstelling in ratten werd beoordeeld, is aangetoond dat 2,6-xylidine carcinogeen potentieel heeft (nasale en subcutane tumoren, evenals een verhoogd percentage levertumoren). Er waren in dierproeven hoge doses 2,6-xylidine nodig om tumoren te induceren. Het klinische belang van het tumor-inducerende effect van deze metaboliet van lidocaïne na intermitterend gebruik als lokaal anestheticum is niet bekend.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Lidocaïne had geen effect op de embryo-foetale ontwikkeling/teratogeniciteit in reproductieonderzoeken die werden uitgevoerd in ratten met doses lidocaïne van maximaal 500 mg/kg/dag. Er werd geen verminderde vruchtbaarheid van mannetjes- of vrouwtjesratten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Instillido 20 mg/ml gel is leverbaar als steriele voorgevulde spuit met daarin 6 ml of 11 ml gel. De spuit is samengesteld uit een cilinder en plunjer van polypropyleen (PP) en een plunjerstop en afdichtende dop van de tip van bromobutylrubber. De tip van de spuit is niet geschikt voor de bevestiging van een naald.

Elke voorgevulde spuit is verpakt in een steriele blisterverpakking die bestaat uit een film van polypropyleen en een niet-gecoat blad medisch papier.

Elke maatstreep op de spuit komt overeen met ongeveer 1 ml gel (20,1 mg lidocaïnehydrochloride).

Verpakkingsgrootten:

10 voorgevulde spuit met elk 6 ml gel

10 voorgevulde spuit met elk 11 ml gel

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. De spuit en alle ongebruikte gel dienen in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Farco-Pharma GmbH
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126329

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.2: 20 juli 2023