

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instillido 20 mg/ml Gel in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Gel enthält 20,1 mg Lidocainhydrochlorid entsprechend 21,5 mg Lidocainhydrochlorid-Monohydrat.

Eine Fertigspritze mit 6 ml Gel enthält 120,6 mg Lidocainhydrochlorid.

Eine Fertigspritze mit 11 ml Gel enthält 221,1 mg Lidocainhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Klares, nahezu farbloses, steriles Gel.

Der pH-Wert des Gels beträgt 6,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Instillido wird angewendet zur Oberflächenanästhesie und Befeuchtung:

- für die männliche und weibliche Harnröhre bei Zystoskopie, Katheterisierung, Sonographie und anderen endourethralen Eingriffen;
- zur Proktoskopie und Rektoskopie;
- zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit Zystitis.

Instillido wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wenn Instillido gleichzeitig mit anderen Lidocain-haltigen Arzneimitteln angewendet wird, muss die Gesamtdosis aller Arzneimittel berücksichtigt werden.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen sind als Richtwerte zu betrachten.

Die Dosis muss von einem erfahrenen Arzt individuell angepasst werden.

Die Dosierung variiert und hängt von dem zu betäubenden Areal, der Gefäßversorgung des Gewebes, der individuellen Verträglichkeit und der Anästhesietechnik ab. Es sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, die zu einer wirksamen Anästhesie führt, um hohe Plasmaspiegel und schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden.

Die Anästhesie wird, je nach Applikationsstelle, innerhalb von 5 bis 15 Minuten erreicht. Die Dauer der Anästhesie beträgt etwa 20 bis 30 Minuten.

Dosierung

Erwachsene

Urethrale Anästhesie

Männliche Patienten

Für eine ausreichende Analgesie bei Männern sind in der Regel 20 ml Gel (ca. 400 mg Lidocainhydrochlorid) erforderlich. Das Gel wird langsam in die Harnröhre instilliert, bis der Patient ein Spannungsgefühl verspürt (etwa 10 ml). Anschließend wird für mindestens 5 Minuten eine Penisklemme an der Corona angelegt und der Rest des Gels wird instilliert.

Wenn eine Anästhesie besonders wichtig ist, z. B. bei einer Sonographie oder Zystoskopie, werden 10-20 ml (ca. 200-400 mg Lidocainhydrochlorid) instilliert. Wenn keine ausreichende Analgesie erreicht wird, ist eine erneute Verabreichung von 10-20 ml (ca. 200- 400 mg Lidocainhydrochlorid) möglich. Die Höchstdosis von ca. 800 mg Lidocainhydrochlorid darf nicht überschritten werden.

Zur Betäubung nur der vorderen männlichen Harnröhre, z. B. zur Katheterisierung (einschließlich Selbstkatheterisierung), sind in der Regel kleine Volumina (5-10 ml, d. h. ca. 100-200 mg Lidocainhydrochlorid) zur Befeuchtung ausreichend.

Weibliche Patienten

Bei Frauen wird die Menge des instillierten Gels an die individuelle Anatomie der Harnröhre angepasst.

In der Regel werden 5-10 ml Gel (ca. 100-200 mg Lidocainhydrochlorid) in kleinen Portionen instilliert, um die gesamte Harnröhre zu füllen. Falls gewünscht, kann etwas Gel auf die Harnröhrenöffnung aufgetragen und mit einem Wattestäbchen verteilt werden. Um eine ausreichende Anästhesie zu erreichen, sollte vor urologischen Eingriffen mindestens 5 Minuten lang gewartet werden.

Symptomatische Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit einer Zystitis

Für eine ausreichende Analgesie sind in der Regel 10-20 ml Gel (ca. 200-400 mg Lidocainhydrochlorid) erforderlich.

Zu Beginn der Behandlung wird das Gel in der Regel eine Woche lang einmal täglich verabreicht. Anschließend entscheidet der Arzt je nach Symptomen und Zustand des Patienten über die Häufigkeit und Dauer der Anwendung. Die Höchstdosis beträgt 20 ml (ca. 400 mg Lidocainhydrochlorid) einmal täglich.

Proktoskopie und Rektoskopie

Für eine ausreichende Analgesie wird die Instillation von 10-20 ml Gel (ca. 200-400 mg Lidocainhydrochlorid) empfohlen. Eine kleine Menge sollte zur Schmierung des Endoskops verwendet werden. Bei Kombination mit anderen Lidocain-haltigen Arzneimitteln sollte die Gesamtdosis von ca. 400 mg Lidocainhydrochlorid nicht überschritten werden.

Der Grad der Resorption ist im Rektum besonders hoch.

Maximale Dosierung

Erwachsene

Die Dosis ist abhängig von der Applikationsstelle. Eine sichere Dosis für die Anwendung in der Harnröhre und Blase ist 40 ml Gel (ca. 800 mg Lidocainhydrochlorid). Die empfohlene Tageshöchstdosis für Erwachsene beträgt ca. 800 mg Lidocainhydrochlorid-.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 2 Jahren

Instillido darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder (2-12 Jahre) und Jugendliche (über 12 Jahre)

Bei Kindern (2-12 Jahre) und Jugendlichen (über 12 Jahre) ist die Wirkung von Lidocainhydrochlorid -Gel nicht ausreichend belegt. Daher sollte die Anwendung vom Arzt beurteilt werden. Spezielle Dosierungsempfehlungen können für diese Patientengruppen nicht gegeben werden, aber als allgemeine Regel gilt, dass die Menge des eingebrachten Gels an die individuelle Anatomie der Harnröhre anzupassen ist.

Die systemische Resorption von Lidocain kann bei Kindern erhöht sein, weshalb Vorsicht geboten ist.

Im Allgemeinen sollte die Höchstdosis von 2,9 mg/kg Lidocainhydrochlorid bei Kindern zwischen 2 und 12 Jahren nicht überschritten werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Entsprechend dem Körpergewicht berechnete Höchstmenge an Instillido

Gewicht [kg Körpergewicht]	Höchstdosis [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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Aufgrund des umfangreichen First-Pass-Metabolismus in der Leber und der Ausscheidung über die Niere muss die Lidocain-Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion reduziert werden, um eine mögliche Akkumulation von Metaboliten zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

Geschwächte, ältere, akut kranke Patienten und Patienten mit Sepsis sollten entsprechend ihrem Alter, Gewicht und körperlichen Zustand reduzierte Dosen erhalten, da sie aufgrund eines erhöhten Lidocainspiegels nach wiederholter Verabreichung empfindlicher für systemische Wirkungen sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Die Höchstdosis von 2,9 mg/kg Lidocainhydrochlorid sollte bei diesen besonderen Patientengruppen nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Die graduierten Fertigspritzen sind mit 6 ml oder 11 ml Gel erhältlich.

Jeder Teilstrich an der Spritze entspricht etwa 1 ml Gel (20,1 mg Lidocainhydrochlorid).

Zur Anwendung in der Harnröhre

Hinweise zur Anwendung:

Die Blisterpackung enthält eine sterile Fertigspritze. Die Blisterpackung sollte erst unmittelbar vor der Anwendung geöffnet werden.

1. Die äußere Öffnung der Harnröhre reinigen und desinfizieren.
2. Die Blisterpackung unmittelbar vor der Anwendung öffnen und die Spritze auf eine sterile Oberfläche legen.
3. Vor dem Abnehmen der Verschlusskappe diese gegen einen Finger oder einen anderen festen Gegenstand drücken. Den Kolben eindrücken, um einen eventuell vorhandenen Widerstand zu beseitigen. So wird sichergestellt, dass sich die Spritze leicht und gleichmäßig entleeren lässt.
4. Die Verschlusskappe von der Spritze abnehmen. Die Spritze ist nun einsatzbereit.
5. Das Gel sollte langsam und gleichmäßig in die Harnröhre instilliert werden.
6. Warten Sie nach dem Instillieren des Gels einige Minuten, damit das Anästhetikum seine volle Wirkung entfalten kann. Die volle anästhetische Wirkung tritt innerhalb von 5 bis 15 Minuten nach der vollständigen Instillation ein.

Andere Behandlungen oder Verfahren/Untersuchungen

(intravesikale Anwendung, rektale Anwendung)

Hinweise zur Anwendung:

1. Die Blisterpackung unmittelbar vor der Anwendung öffnen und die Spritze auf eine sterile Oberfläche legen.
2. Vor dem Abnehmen der Verschlusskappe diese gegen einen Finger oder einen anderen festen Gegenstand drücken. Den Kolben eindrücken, um einen eventuell vorhandenen Widerstand zu beseitigen. So wird sichergestellt, dass sich die Spritze leicht und gleichmäßig entleeren lässt.
3. Die Verschlusskappe von der Spritze abnehmen. Die Spritze ist nun einsatzbereit.
4. Die volle anästhetische Wirkung tritt innerhalb von 5 bis 15 Minuten nach der vollständigen Instillation ein.

Gel, das bei einer einzelnen Anwendung nicht verbraucht wurde, muss verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amidtyp.
- Bei Kindern unter 2 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Übermäßige Resorption

Eine zu hohe Dosis oder kurze Abstände zwischen den Gaben können zu hohen Plasmaspiegeln und schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Die Patienten sollten

angewiesen werden, sich strikt an die empfohlenen Dosierungs- und Anwendungshinweise zu halten. (Die Behandlung von schwerwiegenden Nebenwirkungen kann den Einsatz von Wiederbelebungsgeräten, Sauerstoff und anderen reanimierenden Arzneimitteln erfordern.)

Die Resorption über Wundflächen und Schleimhäute ist relativ hoch. Angesichts der Möglichkeit einer signifikanten systemischen Resorption mit einem erhöhten Risiko für toxische Symptome, wie z. B. Krämpfe, sollte Instillido bei Patienten mit traumatisierter Schleimhaut und/oder Sepsis im Bereich der vorgesehenen Applikation mit Vorsicht angewendet werden.

Wenn bei der Harnröhrenanästhesie mehr als die empfohlene Menge instilliert wird und eine erhebliche Menge des Gels in die Blase eindringt, oder wenn eine entzündete, ulzerierende Harnröhre vorliegt, kann dies generell zu einer erhöhten Resorption von Lidocain und damit zu einer Überdosierung mit zentralnervösen und kardiovaskulären Nebenwirkungen führen (siehe auch Abschnitt 4.9), insbesondere bei Kindern und älteren Patienten.

Wenn es wahrscheinlich ist, dass die Dosis oder die Verabreichung zu einem hohen Blutspiegel führt, benötigen einige Patienten besondere Aufmerksamkeit, um potenziell gefährliche Nebenwirkungen zu vermeiden:

ältere Patienten, Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und Patienten mit Sepsis (siehe Abschnitt 4.2);

Patienten mit Epilepsie;

Patienten mit Bradykardie oder eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion, da sie funktionelle Veränderungen, die mit der Verlängerung der AV-Überleitung durch Lokalanästhetika vom Amidtyp verbunden sind, weniger gut kompensieren können;

Patienten mit kardialem Versagen oder AV-Block;

Patienten mit Schock;

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und hepatischer Erkrankung (siehe Abschnitt 4.2);

Patienten mit Funktionsstörung der Atemwege;

Patienten, die an Myasthenia gravis leiden, da diese besonders empfindlich auf Lokalanästhetika reagieren.

Antiarrhythmika Klasse III

Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) behandelt werden, sollten engmaschig überwacht werden. Eine EKG-Überwachung sollte in Betracht gezogen werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können (siehe Abschnitt 4.5).

Methämoglobinämie

Es wurde über Fälle von Methämoglobinämie im Zusammenhang mit der Anwendung von Lokalanästhetika berichtet. Patienten mit defekter Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase sowie hereditärer oder idiopathischer Methämoglobinämie sind anfälliger für arzneimittelinduzierte Symptome von Methämoglobinämie. Bei Patienten mit Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase ist das zur Methämoglobin-Reduktion verwendete Gegenmittel Methylenblau unwirksam und kann das Hämoglobin selbst oxidieren, so dass eine Methylenblau-Therapie nicht möglich ist.

Porphyriepatienten

Lidocain ist möglicherweise porphyrinogen und sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur bei starken oder dringenden Indikationen und unter strenger Überwachung angewendet

werden. Bei allen Porphyriepatienten sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Lokalanästhetika und Wirkstoffe, die strukturell mit Lokalanästhetika vom Amidtyp verwandt sind

Instillido sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die Lidocain oder andere Lokalanästhetika oder mit Amid-Lokalanästhetika strukturell verwandte Wirkstoffe erhalten, da die toxischen Wirkungen additiv sind.

Antiarrhythmika

Antiarrhythmika der Klasse I (wie z. B. Mexiletin) sollten mit Vorsicht angewendet werden, da die toxischen Wirkungen additiv und potenziell synergistisch sind.

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Lidocain und Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, es wird jedoch zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund möglicher additiver Wirkungen auf das Herz muss Lidocain bei Patienten, die andere Antiarrhythmika wie Betablocker (z. B. Propranolol, Metoprolol) oder Calciumkanalantagonisten (z. B. Diltiazem, Verapamil) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Betarezeptorenblocker, Cimetidin

Betarezeptorenblocker (z.B. Propranolol, Metoprolol (siehe auch oben)) und Cimetidin (siehe auch unten)) verringern die Herzleistung und/oder den hepatischen Blutfluss. Folglich reduzieren sie die Plasmaclearance von Lidocain, wodurch sich die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Die Möglichkeit einer Akkumulation von Lidocain sollte daher gebührend berücksichtigt werden.

Inhibitoren von CYP 3A4 und/oder CYP 1A2

Die gleichzeitige Verabreichung von Lidocain mit Inhibitoren von CYP 3A4 und/oder CYP 1A2 kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Lidocain führen. Erhöhte Plasmaspiegel wurden z.B. unter Erythromycin, Fluvoxamin, Amiodaron, Cimetidin und Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir) beobachtet.

Wird Lidocain topisch angewendet, ist aus Sicherheitsgründen die Plasmakonzentration von Bedeutung (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Instillido jedoch entsprechend den Dosierungsempfehlungen angewendet wird, ist die systemische Exposition gering, sodass die oben erwähnten metabolischen Wechselwirkungen voraussichtlich ohne klinische Bedeutung sind.

Methämoglobinämie

Eine Methämoglobinämie kann bei Patienten, die bereits Methämoglobin-induzierende Arzneimittel (z. B. Sulfonamide, Nitrofurantoin, Phenytoin, Phenobarbital) einnehmen, verstärkt werden. Diese Auflistung ist nichtvollständig. Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lidocain bei Schwangeren vor. Lidocain passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen, wie sie bei topischer Applikation von Lidocain relevant sind (siehe Abschnitt 5.3). Falls notwendig kann eine Anwendung von Instillido während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Lidocain wird in die Muttermilch ausgeschieden, aber bei therapeutischen Dosen von Instillido sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Lidocain auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind unwahrscheinlich, können aber bei erhöhter individueller Empfindlichkeit nicht völlig ausgeschlossen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen nach der Anwendung von Instillido sind unwahrscheinlich, solange das Arzneimittel wie empfohlen angewendet wird und die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeitskategorien sind gemäß der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig (2::1/10)

Häufig (2::1/100, <1/10)

Gelegentlich (2::1/1.000, <1/100)

Selten (2::1/10.000, <1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Kontaktdermatitis	Selten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reizung an der Verabreichungsstelle	Sehr selten
--	-------------------------------------	-------------

Lidocain kann Symptome systemischer Nebenwirkungen oder akuter Toxizität hervorrufen, wenn infolge einer schnellen Resorption oder Überdosierung hohe Plasmaspiegel auftreten (siehe Abschnitte 4.9 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Falls Symptome einer systemischen Toxizität auftreten, sind diese von der gleichen Art wie die Nebenwirkungen, die nach Verabreichung von Lokalanästhetika über andere Verabreichungswege beobachtet werden.

Eine Überdosierung kann sich als vorübergehende Stimulation des zentralen Nervensystems mit folgenden Frühsymptomen äußern: Gähnen, Unruhe, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Dysarthrie, Ataxie, Hör- und Sehstörungen. Bei mäßiger Toxizität können auch Muskelzuckungen und Krämpfe auftreten. Danach kann es zu Bewusstlosigkeit, Atemdepression und Koma kommen. Bei sehr schwerer Toxizität ist aufgrund der verminderten Kontraktilität des Herzmuskels und der verzögerten Reizleitung mit Hypotonie und einem kardiovaskulären Kollaps zu rechnen, gefolgt von einem vollständigen Herzblock und Herzstillstand.

Behandlung akuter Toxizität

Treten während der Verabreichung des Lokalanästhetikums Anzeichen einer akuten Toxizität auf, muss die Verabreichung des Anästhetikums sofort abgebrochen werden.

ZNS-Symptome (Krämpfe, ZNS-Depression) müssen sofort durch geeignete Unterstützung der Atemwege und der Atmung sowie durch Verabreichung krampflösender Arzneimittel behandelt werden.

Im Falle eines Kreislaufstillstands sollte sofort eine kardiopulmonale Reanimation eingeleitet werden.

Optimale Sauerstoffversorgung, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose sind von entscheidender Bedeutung.

Tritt eine kardiovaskuläre Depression auf (Hypotonie, Bradykardie), sollte eine geeignete Behandlung mit intravenöser Flüssigkeit, Vasopressoren, chronotropen und/oder inotropen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Lokalanästhetika, Amide
ATC-Code: N01BB02

Instillido ist ein steriles Gel zur topischen Schleimhutanästhesie.

Wirkmechanismus/Pharmakodynamische Wirkungen

Lidocain ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp.

Instillido bewirkt eine sofortige und tiefe Anästhesie der Schleimhäute. Bei der Endoskopie und Katheterisierung erhöht es darüber hinaus die Gleitfähigkeit der einzuführenden Materialien.

Instillido ist insbesondere für die Anästhesie der Harnröhre angezeigt. Die anästhetische Wirkung tritt in der Regel schnell ein (innerhalb von 5 Minuten, je nach Applikationsstelle).

Die lokalanästhetische Wirkung von Lidocain geht auf die Inhibition des Na⁺-Einstroms in die Nervenfasern durch Blockieren der spannungsabhängigen Na⁺-Kanäle zurück. Da die Wirkung vom pH-Wert des umgebenden Milieus abhängt (Vorliegen des Wirkstoffs als ungeladene Base oder als Kation), ist die Wirksamkeit von Lidocain in entzündeten Arealen vermindert.

Lokalanästhetika können ähnliche Wirkungen auf erregbare Membranen im Gehirn und Myokard ausüben. Wenn große Mengen schnell in die systemische Zirkulation gelangen, treten Symptome zentraler und kardiovaskulärer Toxizität auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lidocain kann nach der topischen Anwendung auf Schleimhäuten resorbiert werden, wobei die Resorptionsrate und der resorbierte Anteil der Dosis von der Konzentration und der verabreichten Gesamtdosis, der jeweiligen Applikationsstelle und der Expositionsdauer abhängig sind. Generell ist die Resorptionsrate von lokalanästhetischen Wirkstoffen nach topischer Anwendung auf Wundflächen und Schleimhäuten hoch.

Die Blutkonzentration von Lidocain nach Instillation des Gels in die intakte Harnröhre und Blase in Dosen von bis zu ca. 800 mg ist recht niedrig und liegt unter den Konzentrationen, bei denen das Auftreten systemischer oder toxischer Wirkungen wahrscheinlich ist.

Läsionen der Harnröhrenschleimhaut und/oder eine Oberflächenvergrößerung infolge einer Erweiterung der Harnröhre kann zu erhöhter Resorption von Lidocain führen.

Verteilung

Wird Lidocain gesunden Personen intravenös verabreicht, beträgt das Verteilungsvolumen 0,6 bis 4,5 l/kg. Das Verteilungsvolumen kann bei Patienten, die an weiteren Erkrankungen wie Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz leiden, verändert sein.

Die Plasmaproteinbindung von Lidocain ist abhängig von der Wirkstoffkonzentration und die gebundene Fraktion nimmt mit steigender Konzentration ab. Bei Konzentrationen von 1 bis 4 Mikrogramm der freien Base pro ml sind 60-80 % des Lidocains an Protein gebunden. Die Bindung wird darüber hinaus von der Plasmakonzentration des sauren alpha-1-Glykoproteins (AAG) beeinflusst, einem Akutphaseprotein, das freies Lidocain

bindet. Nach Trauma, Operationen oder Verbrennungen kann die AAG-Konzentration, je nach dem pathophysiologischen Zustand des Patienten, erhöht sein, was in einer Zunahme der Plasmaproteinbindung von Lidocain resultiert. Bei Neugeborenen und Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion ist dagegen die MG-Konzentration niedrig, was zu einer deutlichen Reduktion der Plasmaproteinbindung von Lidocain führt.

Lidocain passiert die Blut-Hirn- und die Plazentaschranke, vermutlich durch passive Diffusion.

Biotransformation

Lidocain unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus. Insgesamt werden etwa 90 % des Lidocains zu 4-Hydroxy-2,6-Xylidin, zu 4-Hydroxy-2,6-Xylidin-Glucuronid und in geringerem Maße zu den aktiven Metaboliten Monoethylglycinylylidid (MEGX) und Glycinylylidid (GX) metabolisiert. Die pharmakologischen/toxikologischen Wirkungen von MEGX und GX sind denen von Lidocain ähnlich, aber weniger stark. Lidocain und seine Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden.

Elimination

Lidocain hat eine Eliminationshalbwertszeit von 1,6 Stunden und ein geschätztes hepatisches Extraktionsverhältnis von 0,65. Die Clearance von Lidocain ist nahezu ausschließlich auf den Leberstoffwechsel zurückzuführen und hängt sowohl von der Leberdurchblutung als auch von der Aktivität der metabolisierenden Enzyme ab. Etwa 90 % des intravenös verabreichten Lidocains wird in Form verschiedener Metaboliten, weniger als 10 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der Hauptmetabolit im Urin ist ein Konjugat von 4-Hydroxy-2,6-dimethylanilin, das etwa 70-80 % der im Urin ausgeschiedenen Dosis ausmacht.

Besondere Patientengruppen

Die Halbwertszeit kann sich bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen auf das Doppelte oder mehr verlängern. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert sein. Nierenfunktionsstörungen haben keinen Einfluss auf die Kinetik von Lidocain, können aber die Akkumulation von Metaboliten erhöhen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

In tierexperimentellen Studien wurden nach Verabreichung hoher Lidocain-Dosen toxische Wirkungen auf das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System berichtet.

Genotoxizität und karzinogenes Potenzial

Genotoxizitätstests mit Lidocain ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial. Allerdings zeigt 2,6-Xylidin, ein seltenerer Metabolit von Lidocain, *in vitro* und *in vivo* genotoxisches Potenzial.

Karzinogenitätsstudien wurden mit Lidocain nicht durchgeführt. 2,6-Xylidin hat sich in präklinischen toxikologischen Studien zur Bewertung einer chronischen Exposition bei Ratten als karzinogen erwiesen (nasale und subkutane Tumoren sowie eine erhöhte Rate von Lebertumoren). Um in Tierversuchen Tumoren zu induzieren, waren hohe Dosen von 2,6-Xylidin erforderlich. Die klinische Relevanz der tumorauslösenden Wirkung dieses

Lidocain-Metaboliten nach intermittierender Anwendung als Lokalanästhetikum ist nicht bekannt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Lidocain hatte in Reproduktionsstudien an Ratten bei Dosen von bis zu 500 mg/kg/Tag Lidocain keine Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung/Teratogenität. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Kaninchen wurden reproduktionstoxische, embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen von Lidocain bei Dosen von 25 mg/kg s.c. beobachtet. Eine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten durch Lidocain wurde nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Natriumhydroxidlösung 5N (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Instillido ist als sterile Fertigspritze mit 6 ml oder 11 ml Gel erhältlich.

Die Spritzen bestehen aus einem Spritzenzylinder und -kolben aus Polypropylen (PP) und einem Kolbenstopfen und einer Verschlusskappe aus Brombutylkautschuk. An der Spritzenspitze kann keine Nadel angebracht werden.

Jede Fertigspritze ist in einer sterilen Blisterpackung verpackt, die aus einer Polypropylenfolie und unbeschichtetem medizinischem Papier besteht.

Jeder Teilstrich an der Spritze entspricht etwa 1 ml Gel (20,1 mg Lidocainhydrochlorid).

Packungsgrößen:

10 Fertigspritzen mit je 6 ml Gel

10 Fertigspritzen mit je 11 ml Gel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
Die Spritze und nicht verwendetes Gel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FARCO-PHARMA GmbH
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2205650.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

05/2023