

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lidbree 42 mg/ml geeli kohtuun

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lidokaiini 42 mg/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra geeliä sisältää 284 mg makrogoliglyserolirisiiniioleaatia (polyoksyylirisiiniöljyä) ja 28 mikrogrammaa butyloitua hydroksitoleenia (E 321).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli kohtuun. Steriili, kirkas tai melkein kirkas, hieman ruskeankeltainen viskoosi liuos, joka on geeli kehon lämpötilassa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lidbree on tarkoitettu paikallispuudutteeksi kohtalaiseen akuuttiin kipuun kohdunkaulan ja kohdunsisäisissä toimenpiteissä aikuisille ja ≥ 15 -vuotiaille nuorille. Ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kohdunkaulan toimenpiteet

Annostele 2-3 ml paksuna kerroksena kohdunnapukkaan ja 3 ml kohdunkaulan kanavaan steriiliä asetinta käyttämällä 5 minuuttia ennen toimenpiteen alkua.

Kohdunsisäiset toimenpiteet

Steriiliä asetinta käyttäen annostele 1-2 ml kohdunnapukan etuhuuleen ja 2-3 ml kohdunkaulan kanavaan. Odota 2 minuuttia vaikutuksen alkamista sisäkäytävässä. Sen jälkeen vie asetin kohtuonteloon ja annostele 3-5 ml 5 minuuttia ennen toimenpidettä. Asetin on merkitty senttimetriasteikolla. Pienempi määrä voidaan antaa esimerkiksi synnyttämättömille potilaille, jos potilas kokee epämukavuutta ennen kuin koko määrä on annettu. Kohdunsisäinen kerta-annos ei saa ylittää yhteensä 10 ml.

≥ 15 -vuotiaat pediatriiset potilaat

Pienipainoisilla, alle 30 kg painavilla nuorilla annosta on pienennettävä suhteellisesti, eikä kerta-annos saa ylittää suositeltua enimmäisannosta parenteraaliseen käyttöön (6 mg/kg lidokaiinihydrokloridia vastaten 5,2 mg/kg lidokaiinimästä Lidbree-valmisteesta, ts. 1,2 ml jokaista 10 painokiloa kohti). 30 kg painavilla nuorilla Lidbree-valmisteen enimmäisannos on yhteensä 3,6 ml.

Lidbree-valmisteen turvallisuutta ja tehoa imeväisten ja alle 15 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Lidbree-valmistetta ei pidä käyttää alle 15 vuoden ikäisten lasten hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Iäkkäät

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annoksen pienentäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Vain kohdunkaulaan ja kohdun sisäiseen käyttöön.

Lidbree-valmisteen tulee olla liuos sen antohetkellä. Jos valmiste on geelitynyt, on se asetettava jääkaappiin, kunnes siitä on tullut jälleen liuosta. Tällöin ruiskussa näkyvä ilmakupla liikkuu, jos ruiskua kallistetaan.

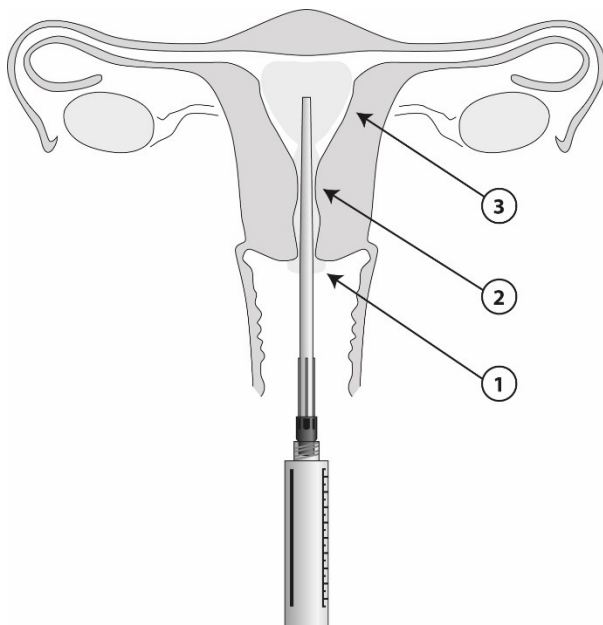
Kokoa valmiste vaiheittain, ja annostelee viskoosi liuos pakkauksessa mukana olevaa steriiliä asetinta käyttämällä:

- 1) Tarkista ruiskun ulkonäkö samalla kun kallistat sitä. Ruiskussa oleva ilmakupla liikkuu ruiskua kallistettaessa, jos valmiste on nestemäisessä tilassa valmiina käytettäväksi. Jos ilmakupla ei liiku, valmiste on geelitynyt – aseta silloin valmiste jääkaappiin, kunnes siitä on tullut jälleen liuosta.
- 2) Liitä männänvarsi ja asetin ruiskuun sekä varmista, että ne ovat tiiviisti kiinnitettyinä.



- 3) Työnnä ilmakupla ulos ja täytä asetin geelillä painamalla ruiskun mäntää varovasti.
- 4) Käytä asettimen senttimetriasteikkoa apuna Lidbree-valmisteen paikalleen asettamiseen.

Kun asetin on paikallaan, ruiskusta voidaan antaa 8,5 ml geeliä. Yksi millilitra sisältää 42 mg lidokaiinia. Annostelee geeli vaiheittain (1-3) kuvan osoittamalla tavalla.



4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vain kohdunkaulaan ja kohdun sisäiseen käyttöön. Paikallisuudutteen aiheuttaman toksisuuden ja henkeä uhkaavien embolisten komplikaatioiden akuutit oireet saattavat ilmaantua, jos viskoosia lämpötilan vaikutuksesta geelityvää liuosta on annettu tahattomasti suonensisäisenä injektiona (systeemisten toksisten reaktioiden hoito, ks. kohta 4.9). Muut tahattomat parenteraaliset antoreitit saattavat aiheuttaa paikallista kudostoksisuutta.

Mikäli kohdunsisäisten ehkäisyvälineiden asettaminen on ollut vaikeaa ja/tai potilas kokee poikkeuksellista kipua tai verenvuotoa asettamisen aikana tai sen jälkeen, fyysinen tarkastus ja ultraäänitutkimus on tehtävä välittömästi kohdunrungon tai kohdunkaulan puhkeamisen poissulkemiseksi, sillä tehokas paikallisuudute saattaa estää potilasta tuntemasta puhkeamisen yhteydessä ilmenevää kipua.

Jotkut potilaat vaativat erityishuomiota:

- Potilaat, joilla on osittainen tai täydellinen sydämen johtumishäiriö - koska paikallisuudutteet saattavat vähentää sydänlihaksen konduktiota.
- Potilaita, joita hoidetaan luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaroni), tulee seurata tarkkaan ja harkita EKG-monitorointia, sillä sydänvaikutukset saattavat olla additiivisia.
- Potilaat, joilla on akuutin vaiheen porfyria. Lidokaiini on todennäköisesti porfyriinogeeninen ja sitä tulee määrätä akuutissa vaiheessa oleville porfyriaa sairastaville potilaille ainoastaan erittäin vahvoihin tai kiireellisiin perusteisiin. Riittävää varovaisuutta tulee noudattaa kaikkien porfyriapotilaiden kohdalla.
- Potilaat, joilla on heikko yleiskunto.

Pediatriset potilaat

Lidbree-valmistetta ei tule annostella imeväisten tai alle 15 vuoden ikäisten lasten limakalvoille, sillä lidokaiinin plasmapitoisuudet saattavat ylittää toksisuudelle määritetyn kynnyksen (ks. kohta 5.1).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää makroglyserolirisiniioleaatia (polyoksyylirisiniöljyä) ja butyloitua hydroksitolueenia (E 321).

Makroglyserolirisiniioleaatit saattavat aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita.

Butyloitu hydroksitolueeni (E 321) saattaa aiheuttaa limakalvoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mikäli Lidbree-valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden lidokaiinia sisältävien valmisteiden kanssa, suuria lidokaiiniannoksia tulee käyttää varoen potilailla, jotka saavat muita paikallisuudutteita tai lääkkeitä, jotka muistuttavat rakenteellisesti amidityypisiä paikallisuudutteita, esim. tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä kuten meksiletiiniä, koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia lidokaiinilla ja luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amidaroni) ei ole tehty, mutta varovaisuutta tulee noudattaa (ks. myös kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty Lidbree-valmistella. Lidokaiini läpäisee istukan. On kohtuullista olettaa, että lidokaiinia on käytetty suurella määrällä raskaana tai hedelmällisessä iässä olevia naisia. Ei ole voitu osoittaa, että lidokaiini aiheuttaisi lisääntymisprosessiin liittyviä häiriöitä, kuten epämuodostumien esiintyvyyden nousua. Ihmiselle koituvaa vaaraa ei ole kuitenkaan täysin tutkittu. Lidokaiinin lisääntymistoksisuutta on tutkittu ei-kliniisillä malleilla, jotka osoittivat, että lidokaiinista ei aiheudu haittaa sikiölle.

Imetys

Lidokaiimia saattaa erittyä äidinmaitoon, mutta niin pieninä määrinä, ettei siitä yleisesti ole vaaraa vastasyntyneelle. Imetystä voidaan siksi jatkaa Lidbree-hoidon ajan.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa riittävästi tietoja Lidbree-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Lidokaiinilla ei tiedetä olevan vaikutusta hedelmällisyyteen tai alkion varhaiskehitykseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lidbree-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samanlaisia sekä Lidbree-valmistetta että lumelääkegeeliä saaneilla naisilla ja edustivat ohimeneviä, kohdunsisäisten ehkäisyvälineiden (ehkäisykierukan) asettamisen yhteydessä ilmeneviä haittavaikutuksia. Vakavia haittavaikutuksia ei ole raportoitu.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyksien ja elinjärjestelmien mukaan. Yleisyyluokat on määritelty seuraavasti: 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). Seuraavista haittavaikutuksista on ilmoitettu 2 %:n tai sitä suuremmalla esiintymistiheydellä Lidbree-valmisteen annostelun jälkeen.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	Yleinen	Huimaus, päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Muut ruoansulatuskanavan vaivat

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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kun Lidbree-valmistetta käytetään suositusten mukaisesti, ei se todennäköisesti aiheuta lidokaiinin toksisia pitoisuuksia plasmassa. Jos kuitenkin muita paikallisuuduteita annetaan samanaikaisesti, vaikutukset ovat additiivisia ja saattavat aiheuttaa yliannostuksen, kuten myös tahaton suonensisäinen injektio (ks. kohta 4.4), ja systeemisiä toksisia reaktioita.

Oireet

Systeemiset toksiset reaktiot kohdistuvat pääasiassa keskushermostoon ja verenkiertojärjestelmään ja käyvät yhä ilmeisemmiksi plasmapitoisuuden kasvaessa 5 000:sta 10 000:teen ng/ml.

Keskushermostotoksisuuden merkit ilmaantuvat yleensä ennen verenkiertojärjestelmään kohdistuvia toksisia vaikutuksia.

Keskushermostotoksisuus ilmenee oireiden ja merkkien asteittaisena pahenemisena. Ensimmäisiä oireita ovat yleensä suun ympäristön parestesia, kielen tunnottomuus, sekava olo, hyperakusia, tinnitus ja näköhäiriöt. Dysartria, lihasten nykiminen tai vapina ovat vakavampia oireita ja edeltävät yleistyvää kouristelua. Tajuttomuutta ja grand mal -kouristuskohtauksia saattaa ilmetä ja ne voivat kestää muutamasta sekunnista useaan minuuttiin. Hypoksia ja hyperkarbia seuraavat nopeasti kouristuksia lisääntyneen lihastoiminnan, hengityksen häiriytymisen ja mahdollisen hengitysteiden toiminnan heikentymisen vuoksi. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä apnea. Asidoosi hyperkalemia, hypokalsemia ja hypoksia lisäävät ja pidentävät paikallispuudutteen toksisia vaikutuksia.

Toipuminen riippuu paikallispuudutteen poistumisesta keskushermostojärjestelmästä ja sen jälkeisestä metaboliasta ja erittymisestä.

Verenkiertojärjestelmään kohdistuvaa toksisuutta saattaa esiintyä vaikeissa tapauksissa, ja sitä edeltävät yleensä keskushermostotoksisuuden merkit. Hypotensio, bradykardia, rytmihäiriöt ja jopa sydämenpysähdys saattavat tapahtua paikallispuudutteen korkeiden systeemipitoisuuksien seurauksena, mutta harvinaisissa tapauksissa sydämenpysähdys on tapahtunut ilman aikaisemmin edeltäneitä keskushermosto-oireita.

Hoito

Vaikeat keskushermosto-oireet (kouristukset, keskushermostolama) tulee hoitaa heti tukemalla hengitystä asianmukaisesti ja antamalla antikonvulsivista lääkitystä.

Jos verenkiertojärjestelmän lamaa esiintyy (hypotensio, bradykardia), asianmukaista hoitoa vasopressorilla, kronotrooppisella ja/tai inotrooppisella lääkeaineella tulee harkita.

Jos sydän pysähtyy, aloitetaan välittömästi elvytys. Tällöin on erittäin tärkeää ylläpitää riittävä hapetus, ventilaatio ja verenkierron tuki sekä hoitaa asidoosi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anestesia-aineet; paikallispuudutteet: ATC-koodi: N01BB02

Vaikutusmekanismi

Lidokaiini on amidityyppinen paikallispuudute. Lidokaiini stabiloi palautuvasti neuronaaalisia solukalvoja ja estää hermoimpulssien syntymisen ja johtumisen, puuduttaen siten paikallisesti. Korkeilla plasmapitoisuuksilla lidokaiini saattaa myös vähentää eksitatoristen neuraalisten solukalvojen johtuvuutta aivoissa ja sydänlihaksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lidbree on lämpötilan vaikutuksesta geelityvä, säilöntäaineeton ja paikallisesti puuduttava viskoosi liuos. Valmiste geelii, kun lämpötila nousee kehon lämpötilaan, ja pysyy siten kiinnittyneenä kohdunkaulan ja kohdun limakalvoille (minimoiden nestemäisille valmisteille ominaista pois valumista). Valmisteen laimenemista liman kanssa rajoittaa sen lämpötilan vaikutuksesta geelityvä formulaatio, ja paikallispuudute toimii puskurijärjestelmänä.

Lidbree-valmisteen puudutusvaikutuksen alkamisaika paikallisen kohdunkaulan limakalvoille annostelun jälkeen on 2 minuuttia. Kohdunrunгон paikallispuudutus kohdunsisäisiä toimenpiteitä varten saavutetaan 5 minuutin kuluessa valmisteen annostelusta kohtuonteloon. Vaikutuksen kesto on vähintään 30 minuuttia, mutta tehoa toimenpiteen jälkeiseen kipuun ei ole verrattava lumelääkegeeliin 60 minuutin jälkeen.

Näkyvyys hysteroskopian aikana ei ole heikentynyt.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lidbree-valmisteen turvallisuus ja teho paikallispuudutteena kohdunkaulan ja kohdunsisäisissä toimenpiteissä osoitettiin seuraavalla kipumallilla: lumekontrolloitu, monikeskustutkimus 218:llä synnyttämättömällä naisella, joille asetettiin kohdunsisäinen ehkäisyväline (ehkäisykierukka) pyynnöstä. Tämä kipumalli edustaa kohdunsisäisissä toimenpiteissä, kuten diagnostisessa hysteroskopiassa sekä kohdunkaulan ja kohdun limakalvonäytteiden ottohetkellä koettua kipua, joihin liittyy samat kipua tuottavat ärsykkeet (kohdunkaulaan tarttuminen kuulapihdeillä, kohdunkaulan manipulaatio ja kohdun laajentaminen). Lumekontrolloidussa tutkimuksessa geeliä annosteltiin kohdunnapukkaan, kohdunkaulan kanavaan ja kohtuun, joka täytettiin geelillä 5 minuuttia ennen ehkäisykierukan asettamista. Täyttä määrää (8,5 ml) ei pystytty antamaan 72/218 naisesta, koska synnyttämättömillä naisilla on usein pienempi kohtu. VAS-kipujanalla (100 mm Visual Analogue Scale) arvioitu maksimaalinen kipu, jota koettiin ehkäisykierukan asettamisen aikana ja 10 minuutin kuluessa asettamisen alkamisesta, oli merkittävästi matalampi Lidbree-valmistetta saaneilla naisilla ($p < 0,0001$), joilla vaikutuksen suuruuden arvioitiin olevan 16 mm (eron keskiarvo) ja vastaavan 36 % matalampaa VAS-keskiarvoa, kuin lumelääkegeeliä saaneilla naisilla. Niiden potilaiden osuus, joiden pisteet olivat lähellä kivuttomuutta kuvaavia pisteitä (0-10), oli 31 % Lidbree-ryhmässä ja 9,7 % lumeryhmässä, ja vastaavasti niiden potilaiden osuus, joiden korkeat pisteet olivat merkki kohtalaisesta tai vaikeasta kivusta (51-100), oli 18 % Lidbree-ryhmässä ja 40 % lumeryhmässä. Niiden potilaiden osuus, joiden kipupisteet olivat merkki vaikeasta kivusta (71-100), oli 9,4 % Lidbree-ryhmässä ja 19,4 % lumeryhmässä. Kipulääkkeiden tarve ensimmäisen tunnin aikana ehkäisykierukan asettamisen jälkeen oli 15,4 % Lidbree-ryhmässä ja 30,5 % lumeryhmässä. Niiden potilaiden osuus, jotka saivat lähellä kivuttomuutta kuvaavia pisteitä (VAS 0-10) 30 minuutin jälkeen, oli 34,5 % Lidbree-ryhmässä ja 16,1 % lumeryhmässä ($p < 0,01$) ja 60 minuutin jälkeen 38,7 % Lidbree-ryhmässä ja 32,4 % lumeryhmässä.

Yhdessäkään tapauksessa ei havaittu kohdun puhkeamista ultraäänitutkimuksella. Vakavia haittatapahtumia ei ollut.

Pediatriset potilaat

Lidbree-valmistetta ei ole tutkittu alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa. Lidokaiinin tiedetään olevan tehokas paikallispuudute lasten, nuorten ja aikuisten hoidossa. Annostusohjeet nuorille perustuvat aikuisille tehtyihin tehotutkimuksiin (ks. kohta 4.2). Lidbree-valmistetta ei ole tarkoitettu annosteltavaksi imeväisten ja alle 15 vuoden ikäisten lasten limakalvoille (ks. kohta 4.2), ja sen käytöstä saattaa seurata paikallispuudutteen aiheuttama systeeminen toksisuus alle 30 kg painavilla henkilöillä, jos annettu lidokaiiniannos on suurempi kuin suositeltu enimmäisannos parenteraaliseen käyttöön (6 mg/kg lidokaiinihydrokloridia vastaten 5,2 mg/kg lidokaiiniemästä Lidbree-valmisteesa, ts. 1,2 ml jokaista 10 painokiloa kohti).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Lidokaiinin systeeminen imeytyminen Lidbree-valmisteesta riippuu käytetystä annoksesta.

Ei-kliinisissä tutkimuksissa plasmapitoisuudet kohdunsisäisen annon jälkeen osoittivat pienempiä nousuja huippupitoisuudessa kuin suhteessa annoksiin.

Korkea lidokaiinipitoisuus voi tilapäisesti nostaa liman pH-arvoa valmisteen antopaikassa, mikä lisää paikallispuudutteen imeytymisnopeutta.

Lidokaiinin imeytymistä kohdunkaulaan ja kohdun sisään annetun Lidbree-valmisteen kerta-annoksen (8,5 ml) jälkeen tutkittiin viidellätoista 20–36 vuoden ikäisellä naisella (joista useat olivat kuukautiskierronsa vaiheessa 1-6 vrk) ennen ehkäisykierukan asettamista. Kaikilla potilailla lidokaiinia havaittiin plasmassa 5-10 minuutin kuluessa geelin kohdunsisäisestä annostelusta. Plasman maksimipitoisuudet havaittiin ajanhetkellä 30–180 minuuttia (keskiarvo 68 minuuttia). Plasman huippupitoisuuden (C_{max}) keskiarvo (keskihajonta, SD) oli 351 (205) ng/ml, ja vaihteluväli oli 65–725 ng/ml. Paikallispuudutteen aiheuttaman toksisuuden oireet käyvät yhä ilmeisemmiksi plasmapitoisuuden noustessa 5 000:sta 10 000:een ng/ml, ja havaittu plasman huippupitoisuuden (C_{max}) keskiarvo on vähemmän kuin 10 % keskushermostotoksisuuden ensimerkkien ylärajasta.

Useimmilla potilailla pitoisuudet ajanhetkellä 3 tuntia olivat laskeneet 30–50 prosenttiin maksimipitoisuuksista.

Biotransformaatio, eliminaatio

Lidokaiinin pääasiallinen eliminaatioreitti on maksametabolia CYP 1A2- ja 3A4-välitteisesti muodostaen monoetyylyglysiiniksyliididiä (MEGX), joka on farmakologiselta aktiivisuudeltaan lidokaiinin kaltainen. MEGX metaboloituu edelleen CYP 2A6-välitteisesti, ja muodostuneet metaboliatuotteet erittyvät munuaisten kautta. Laskimonsisäisen annon jälkeen lidokaiinin systeeminen puhdistuma on 10–20 ml/min/kg ja eliminaation puoliintumisaika on 1,5-2 tuntia. Paikallispuudutteen metabolia- ja eliminaationopeutta Lidbree-valmisteen paikallisannon jälkeen säätelee kuitenkin imeytymisnopeus. Sen vuoksi puhdistuman lasku esimerkiksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vaikuttaa vain rajallisesti systeemiin plasmapitoisuuksiin kerta-annon jälkeen.

Erytisryhmät

Iäkkäät potilaat

Lidokaiinin puhdistuma epiduraalitalaan antamisen jälkeen laskee noin 40 %:lla naisilla, joiden keski-ikä on 77 vuotta, verrattuna naisiin, joiden keski-ikä on 42 vuotta. Sen sijaan lidokaiinin plasmapitoisuuksissa ei ole tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia. Koska imeytymisnopeus säätelee paikallispuudutteen metabolia- ja eliminaationopeutta Lidbree-valmisteen paikallisannon jälkeen, puhdistuman lasku vaikuttaa vain rajallisesti plasmapitoisuuksiin kerta-annon jälkeen.

Farmakokineettisiä tietoja lidokaiinin käytöstä kohdun sisään ja kohdunkaulaan vaihdevuosi-ikäisillä naisilla ei ole saatavilla. Turvallisuustiedot eivät osoittaneet suurentunutta riskiä vaihdevuosi-ikäisillä naisilla kohdunkaulaan ja kohdun sisään annetun lidokaiinin kerta-annoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

40 mg/ml tai 50 mg/ml lidokaiinia sisältävän Lidbree-valmisteen paikallista ja systeemistä toksisuutta annoksilla aina kohdunsisäiseen enimmäisannokseen 1 ml/kg saakka tutkittiin naaraskoirilla (beagle) 28 vuorokauden ajan. Valmisteen sisältämän makrogoliglyserolirisiniioleatin ja ääreisneuropatiaan viittaavien vähäisten muutosten johdosta 28 päivän kestoisen tutkimuksen aikana ääreishervoja arvioiva kerta-annostutkimus tehtiin Lidbree-valmisteen enimmäismäärällä 1 ml/kg. Lidokaiinin 40 mg/kg:n tai 50 mg/kg:n annokset olivat 7-10 kertaa suurempia kuin terapeuttinen annos ihmisistä hoidettaessa. Lidbree-valmisteen anto naaraskoirien (beagle) kohtuun osoitti, että lidokaiini pääsee nopeasti systeemiin verenkiertoon. Lidbree-valmisteen ei kyseisellä annoksella osoitettu aiheuttavan systeemistä lidokaiinitoksisuutta tai paikallisreaktioita vaginassa, kohdunkaulassa tai kohdun limakalvoilla. Lidokaiinin 40 mg/kg:n annoksella tehdyssä kerta-annostutkimuksessa mikään ei osoittanut riskiä systeemiin toksisuuteen tai ääreishermotoksisuuteen ihmisille kerta-annon jälkeen.

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyyttä, alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta tai pre- ja postnataalista toksisuutta koskevia ei-kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty Lidbree-valmisteella. Lidokaiinilla tehdyissä tutkimuksissa uros- tai naarasrottien hedelmällisyyden ei havaittu heikentyvän.

Lidokaiini läpäisee istukkaesteen yksinkertaisen diffuusion avulla. Lidokaiinin alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia havaittiin kaniineilla, mutta ainoastaan annoksilla, jotka aiheuttivat emolle toksisuutta ja jotka ovat kliinisiä annoksia suurempia.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Tutkimuksia genotoksisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole tehty Lidbree-valmisteella. Lidokaiinilla tehdyt genotoksisuustutkimukset eivät osoittaneet mutageenisuutta. Lidokaiinin metaboliitti, 2,6-dimetyylianiiliini, osoitti heikkoa aktiivisuutta joissakin genotoksisuustutkimuksissa. Pitkäaikaisaltistusta arvioivissa prekliinisissä toksikologisissa tutkimuksissa 2,6-dimetyylianiiliinilla osoitettiin olevan karsinogeenisia ominaisuuksia. Riskinarvioinnit, joissa laskennallista epäsäännöllisen lidokaiinin käytön maksimialtistusta ihmisellä verrattiin prekliinisten tutkimusten

altistukseen, osoittavat laajaa turvallisuusmarginaalia kliinisessä käytössä. Lidokaiinilla ei ole tehty syöpätutkimuksia, mikä johtuu lääkkeen terapeuttisesta käyttöalueesta ja käytön kestosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoliglyserolirisiniioleaatit (polyoksyylirisiniöljy)
Poloksameeri (sisältäen butyloitua hydroksitolueenia (E 321))
Natriumaskorbaatti (E 301)
Kloorivetyhappo pH:n säätöön
Natriumhydroksidi pH:n säätöön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lidbree 42 mg/ml geeli kohtuun on saatavilla steriilissä 10 ml esitäytetyssä ruiskussa (syklisiä olefiinikopolymeeriä), jossa on bromobutyylikumikorkki ja tulppa ja joka on pakattu samaan läpipainopakkaukseen kuin männänvarsi. Ruiskussa on millilitra-asteikko. Steriili asetini (polypropyleeniä), jossa on esitäytettyyn ruiskuun yhteensopiva Luer-liitin, on saatavilla erillisessä pussissa kotelossa. Ruiskuasettimesta voidaan työntää ulos 8,5 ml.

Pakkauskoko: 1 x 10 ml geeli kohtuun esitäytetyssä ruiskussa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
Budapest H-1103
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36536

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.04.2021.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.04.2021.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lidbree 42 mg/ml intrauterin gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lidokain 42 mg/ml

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml gel innehåller 284 mg makrogolglycerolricinoleat (polyoxylicinolja) och upp till 28 mikrogram butylhydroxitoluen (E 321).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Intrauterin gel. Steril, klar till nästan klar, svagt brungul viskös vätska som är en gel vid kroppstemperatur.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lidbree är avsett för topikal anestesi vid måttlig akut smärta under ingrepp i cervix och intrauterina ingrepp hos vuxna och ungdomar från 15 år. Se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Ingrepp i cervix

Applicera 2 till 3 ml i ett tjockt lager på livmodertappen (portio) och 3 ml in i cervixkanalen med hjälp av den sterila applikatorn, 5 minuter innan ingreppet påbörjas.

Intrauterina ingrepp

Använd den sterila applikatorn och applicera 1 till 2 ml på livmodertappens främre begränsning (*labium anterius*) och 2 till 3 ml in i cervixkanalen. Vänta 2 minuter tills effekt börjar fås vid den inre öppningen (meatus). För sedan in applikatorn i livmoderhålan och administrera 3 till 5 ml, 5 minuter innan ingreppet. Applikatorn är markerad med en centimeterskala. En mindre volym kan administreras, t.ex. hos nullipara patienter, om patienten upplever obehag innan hela volymen har givits. En enskild intrauterin dos bör inte överstiga 10 ml totalt.

Pediatrik population från 15 års ålder

Hos ungdomar med en låg kroppsvikt, under 30 kg, ska dosen minskas proportionellt, och en enskild dos ska inte överskrida den maximala rekommenderade parenterala dosen (6 mg/kg lidokainhydroklorid, motsvarande 5,2 mg/kg lidokainbas i Lidbree, d.v.s. 1,2 ml per 10 kg kroppsvikt). Hos ungdomar med en kroppsvikt på 30 kg är den maximala dosen av Lidbree totalt 3,6 ml.

Säkerhet och effekt av Lidbree hos spädbarn och barn under 15 år har inte fastställts. Lidbree ska inte användas hos barn under 15 år på grund av säkerhetsmässiga skäl (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Äldre

Ingen dosreduktion är nödvändig hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

En reduktion av en enskild dos är inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

En dosreduktion är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion.

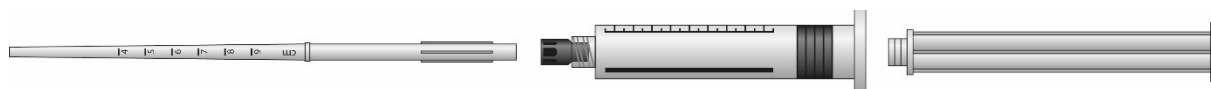
Administreringssätt

Endast för cervikal och intrauterin användning.

Vid administrering bör Lidbree vara en vätska. Om den har bildat en gel bör den placeras i kylskåp tills den blir en vätska igen. Luftbubblan som syns i sprutan kommer då att röra sig om sprutan lutas.

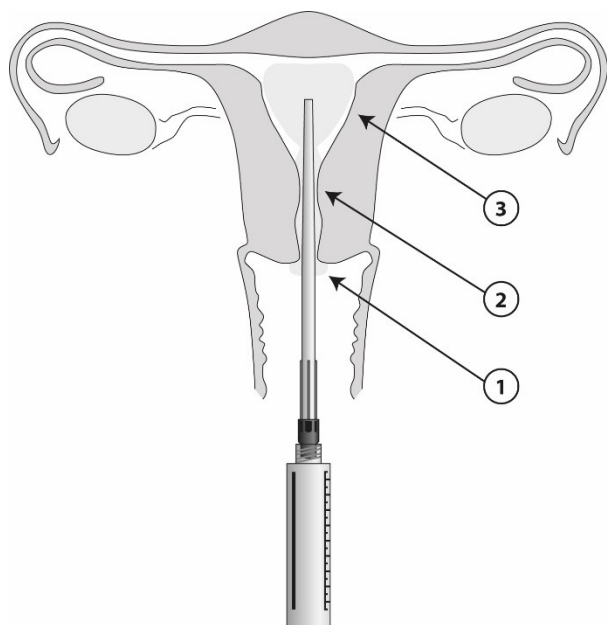
Sätt ihop sprutan stegvis och applicera den viskösa vätskan med hjälp av den medföljande sterila applikatorn:

- 1) Kontrollera sprutans utseende medan du lutar den. Luftbubblan i sprutan kommer att röra sig när den lutas om produkten är i flytande tillstånd och klar för användning. Om luftbubblan inte rör sig har produkten bildat en gel – placera den i kylskåp tills den blir en vätska igen.
- 2) Anslut sprutans kolv och applikatorn till sprutan och se till att de är tätt anslutna.



- 3) Pressa ut luftbubblan och fyll applikatorn med gel genom att försiktigt trycka in sprutans kolv.
- 4) Använd applikatorns centimeterskala för att positionera Lidbree-formuleringen.

Med applikatorn på plats kan 8,5 ml gel levereras från sprutan. En ml innehåller 42 mg lidokain. Applicera gelen stegvis (1 till 3) enligt bilden.



4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast för cervikal och intrauterin användning. Akuta symtom på toxicitet av lokalanestetikum och livshotande emboliska komplikationer kan uppstå om den viskösa termogelningssvåtskan oavsiktligt injiceras intravaskulärt (för behandling av systemiska toxiska reaktioner, se avsnitt 4.9). Andra oavsiktliga parenterala administreringsvägar kan leda till lokal vävnadstoxicitet.

Vid svår insättning av intrauterina preventivmedel och/eller exceptionell smärta eller blödning under eller efter insättning, ska fysisk undersökning och ultraljud utföras omedelbart för att utesluta perforering av livmodern eller cervix, eftersom effektiv topisk anestesi kan göra att patienten inte reagerar med smärta vid perforering.

Vissa patienter kräver särskild uppmärksamhet:

- Patienter med partiell eller fullständig blockad av hjärtats retledningssystem – eftersom lokalanestetika kan försvaga myokardiets överledningsförmåga.
- Patienter som behandlas med antiarytmika av klass III (t.ex. amiodaron) bör övervakas noggrant och EKG-övervakning bör övervägas eftersom hjärteffekter kan vara additiva.
- Patienter med akut porfyri. Lidokain är förmodligen porfyrinogent och bör endast förskrivas till patienter med akut porfyri på starka eller akuta indikationer. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör vidtas för alla patienter med porfyri.
- Patienter med nedsatt allmäntillstånd.

Pediatrisk population

Lidbree ska inte administreras på slemhinnor hos spädbarn och barn under 15 år eftersom plasmakoncentrationer av lidokain kan överskrida tröskeln för toxicitet (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller makrogolglycerolricinoleat (polyoxylricinolja) och butylhydroxitoluen (E 321).

Makrogolglycerolricinoleat kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

Butylhydroxitoluen (E 321) kan orsaka irritation på slemhinnorna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidig användning av Lidbree och andra produkter som innehåller lidokain ska stora doser av lidokain användas med försiktighet hos patienter som får andra lokalanestetika eller substanser strukturellt relaterade till lokalanestetika av amidtyp, t.ex. vissa antiarytmika, såsom mexiletin, eftersom de systemiska toxiska effekterna är additiva. Specifika interaktionsstudier med lidokain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts, men försiktigt rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga studier på reproduktions- och utvecklingstoxicitet har genomförts med Lidbree. Lidokain passerar placentan. Det är rimligt att anta att lidokain har använts hos ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Det finns inga belegg för att lidokain orsakar störningar i reproduktionsprocessen såsom ökad förekomst av missbildningar. Risken för människor har dock inte undersökts fullständigt. Lidokains reproduktionstoxicitet har undersökts i icke-kliniska modeller som inte visade någon skada på fostret.

Amning

Lidokain kan utsöndras i bröstmjölk, dock i så små mängder att det generellt inte finns någon risk att detta påverkar den nyfödda. Amning kan därför fortsätta vid behandling med Lidbree.

Fertilitet

Det finns inga adekvata data på effekten av Lidbree på fertiliteten. Ingen effekt på fertilitet eller tidig embryonal utveckling är känd för lidokain.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lidbree har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som rapporterades i kliniska studier var likartade med avseende på typ och frekvens hos kvinnor som behandlades med Lidbree och kvinnor som behandlades med placebogel och var representativa för övergående biverkningar som setts i samband med insättning av intrauterina preventivmedel. Inga allvarliga biverkningar har rapporterats.

Tabell över biverkningar

Biverkningar klassificeras enligt frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorier definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Mycket sällsynta ($< 1/10000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Följande biverkningar har rapporterats med 2 % eller högre frekvens efter administrering av Lidbree.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Yrsel, huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Andra gastrointestinala störningar

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Om Lidbree används enligt rekommendation är det osannolikt att den orsakar toxiska plasmakoncentrationer av lidokain. Om andra lokalanestetika administreras samtidigt är dock effekterna additiva och kan orsaka en överdos, liksom en oavsiktlig intravaskulär injektion (se avsnitt 4.4), med systemiska toxiska reaktioner.

Symtom

Systemiska toxiska reaktioner innefattar primärt det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet (CVS) och blir allt tydligare vid ökande plasmakoncentration från 5000 till 10 000 ng/ml. Tecken på toxicitet i CNS föregår vanligen kardiovaskulära toxiska effekter.

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och tecken av eskalerande allvarlighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis cirkumoral parestesi, domningar i tungan, yrsel, hyperakusi, tinnitus och synstörningar. Dysartri, muskelryckningar och tremor är allvarligare och föregår debut av generaliserade anfall. Detta kan följas av medvetlöshet och grand mal-anfall som kan pågå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppstår snabbt efter anfall på grund av den ökade muskelaktiviteten tillsammans med andningsstörningar och eventuell förlust av funktionella andningsvägar. I allvarliga fall kan apné inträffa. Acidosis, hyperkalemi, hypokalcemi och hypoxi förstärker och förlänger de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtning beror på omfördelning av lokalanestetikum från det centrala nervsystemet och efterföljande metabolism och utsöndring.

Kardiovaskulär systemisk toxicitet kan ses i allvarliga fall och föregås generellt av tecken på toxicitet i det centrala nervsystemet. Hypotension, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan inträffa som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika, men i sällsynta fall har hjärtstillestånd inträffat utan prodromala CNS-effekter.

Behandling

Allvarliga CNS-symtom (anfall, CNS-depression) måste omgående behandlas med lämpligt luftvägs-/andningsstöd och administrering av antikonvulsiva medel.

Om kardiovaskulär depression uppstår (hypotension, bradykardi) ska lämplig behandling med vasopressor, kronotropa och/eller inotropa medel övervägas.

Om cirkulationsstillestånd uppstår ska hjärt- och lungräddning påbörjas omedelbart. Optimal syresättning, ventilation och cirkulationsstöd samt behandling av acidosis är av avgörande betydelse.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amider, ATC-kod: N01BB02

Verkningsmekanism

Lidokain är ett lokalanestetikum av amidtyp. Lidokain stabiliserar reversibelt nervmembran och förhindrar initiering och överföring av nervimpulser, vilket ger lokal anestesi. Vid höga plasmakoncentrationer kan lidokain också minska ledningen av excitoriska nervmembran i hjärnan och hjärtmuskeln.

Farmakodynamisk effekt

Lidbree är en termogelände, konserveringsfri, lokalanestetisk viskös vätska. Formuleringen bildar en gel när temperaturen stiger till kroppstemperatur och förblir därmed vidhäftad till slemhinnevävnaderna i cervixkanalen och livmodern (minimerar läckage som skulle uppstå med en flytande formulering). Den termogelände formuleringen begränsar utspädning med slemutsöndring och lokalanestetikum fungerar som ett buffringssystem.

Anestetisk starttid för Lidbree efter topikal applicering på de genitila cervikala slemhinnorna är 2 minuter. Lokalanestesi av livmodern för intrauterina ingrepp uppnås inom 5 minuter efter administrering i livmoderhålan. Effektens varaktighet är minst 30 minuter, medan ingen effekt på smärta efter ingreppet jämfört med placebogeel kvarstår efter 60 minuter.

Synligheten under hysteroskopi försämrars inte.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Lidbree som topikal anestetika för ingrepp i cervix och intrauterina ingrepp demonstrerades i en smärtmodell: en placebokontrollerad multicenterstudie med 218 nullipara kvinnor som begärde insättning av ett intrauterint preventivmedel (spiral). Denna smärtmodell är representativ för smärtan som upplevs vid intrauterina ingrepp såsom diagnostisk hysteroskopi och cervikala och endometriala biopsier, som involverar samma smärtsamma stimuli (grepp om cervix med en tenaculum, cervikal manipulation och distension av livmodern). I den placebokontrollerade studien applicerades gel på livmodertappen, in i cervixkanalen och i livmodern som fylldes med gel 5 minuter före insättning av spiralen. Den hela volymen på 8,5 ml kunde inte administreras hos 72 av 218 kvinnor, då nullipara kvinnor ofta har en mindre livmoder. Den maximala smärtintensiteten som upplevdes under och inom 10 minuter efter början av insättningen av spiralen, enligt en 100 mm visuell analog skala (VAS), var signifikant lägre hos kvinnor som fick Lidbree ($p < 0,0001$) med en uppskattad effektstorlek på 16 mm (genomsnittlig skillnad) motsvarande ett 36 % lägre medelvärde för VAS-smärtpoäng jämfört med kvinnor som fick placebogel. Andelen patienter i Lidbree- och placebogruppen med nära smärtfri poäng (0-10), och andelen med höga poäng som indikerade måttlig eller svår smärta (51-100), var 31 % mot 9,7 % respektive 18 % mot 40 %. Andelen patienter med smärtpoäng som indikerade svår smärta (71-100) var 9,4 % mot 19,4 %. Behovet av analgetikum under den första timmen efter avslutad insättning av spiral var 15,4 % och 30,5 % i Lidbree- respektive placebogruppen. Andelen patienter i Lidbree- och placebogruppen med nära smärtfri poäng (VAS 0-10) efter 30 minuter var 34,5 % respektive 16,1 % ($p < 0,01$) och efter 60 minuter 38,7 % respektive 32,4 %.

Inget fall av perforation av livmodern observerades vid ultraljudsundersökning. Det förekom inga allvarliga biverkningar.

Pediatrisk population

Lidbree har inte studerats hos barn under 18 år. Lidokain är känt för att vara ett effektivt lokalanestetikum hos barn, ungdomar och vuxna. Doseringen för ungdomar är baserad på en effektivitetsstudie på vuxna (se avsnitt 4.2). Administrering av Lidbree på slemhinnor hos spädbarn och barn under 15 år är inte indicerat (se avsnitt 4.2) och kan leda till systemisk toxicitet av lokalanestetika hos individer med en kroppsvikt under 30 kg om den applicerade dosen av lidokain är större än den maximala rekommenderade parenterala dosen (6 mg/kg kroppsvikt lidokainhydroklorid, motsvarande 5,2 mg/kg lidokainbas i Lidbree, d.v.s. 1,2 ml Lidbree per 10 kg).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den systemiska absorptionen av lidokain från Lidbree beror på applicerad dos. I icke-kliniska studier visade plasmakoncentrationer efter intrauterin administrering mindre än dosproportionella öknings i toppkoncentration.

Den höga lidokainkoncentrationen kan tillfälligt öka pH i slemutsöndringen på appliceringsstället, vilket kommer att öka absorptionshastigheten för lokalanestetikumet.

Absorptionen av lidokain studerades efter en enskild cervikal och intrauterin administrering på 8,5 ml Lidbree hos femton kvinnor i åldern 20 till 36 år, flera i sin menstruationscykel dag 1 till 6, före insättning av spiral. Hos alla patienter uppmättes lidokain i plasma inom 5 till 10 minuter efter intrauterin administrering av gelen. Maximala plasmakoncentrationer observerades vid 30 till 180 minuter, med ett medelvärde på 68 minuter. De genomsnittliga (SD) maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var 351 (205) ng/ml med ett intervall från 65 till 725 ng/ml. Symtom på toxicitet av lokalanestetika blir allt tydligare vid ökande plasmakoncentration från 5000 till 10 000 ng/ml och den observerade genomsnittliga C_{max} är mindre än 10 % av taket för initiala tecken på CNS-toxicitet. Efter 3 timmar hade koncentrationerna sjunkit till 30-50 % av det maximala värdet hos de flesta patienterna.

Metabolism, eliminering

Den huvudsakliga eliminationsvägen för lidokain är via levermetabolism som involverar CYP1A2 och 3A4 som bildar monoetylglycinoxylidid (MEGX) som har farmakologisk aktivitet liknande lidokain. MEGX metaboliseras vidare av CYP2A6 och de resulterande metaboliterna utsöndras renalt. Efter IV-

administrering är den systemiska clearance av lidokain 10 till 20 ml/min/kg och eliminationshalveringstiden 1,5 till 2 timmar. Emellertid styrs hastigheten på metabolismen och elimineringen av lokalanestetikumet efter topikal applicering av Lidbree av absorptionshastigheten. Därför har en minskning av clearance, såsom hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, begränsade effekter på de systemiska plasmakoncentrationerna efter en enskild dos.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Clearance av lidokain efter epidural administrering minskas med cirka 40 % hos kvinnor med en medelålder på 77 år jämfört med kvinnor med en medelålder på 42 år, medan det inte finns några signifikanta skillnader i plasmakoncentrationer av lidokain. Eftersom hastigheten på metabolism och eliminering av lokalanestetikum efter topikal applicering av Lidbree styrs av absorptionshastigheten har en minskning av clearance begränsade effekter på plasmakoncentrationerna efter en enskild dos.

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga på intrauterin och cervikal användning av lidokain hos postmenopausala kvinnor. Säkerhetsdata indikerade inte på en ökad risk efter en enskild dos av cervikal och intrauterin lidokain hos postmenopausala kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lokal och systemisk toxicitet hos Lidbree innehållande 40 eller 50 mg/ml lidokain undersöktes upp till den maximala intrauterina dosvolymen på 1 ml/kg hos beagletikar i upp till 28 dagar. På grund av närvaron av makrogolglycerolricinoleat i formuleringen och mindre förändringar som indikerar perifer neuropati i 28-dagarsstudien genomfördes en singeldosstudie av Lidbree som utvärderade perifera nerver vid den maximala volymen av 1 ml/kg Lidbree. Dosen av lidokain vid 40 eller 50 mg/kg var 7 till 10 gånger dosen hos människor vid terapeutisk användning. Intrauterin applicering av Lidbree på beagletikar indikerade snabbt systemiskt upptag av lidokain. Det fanns inga fynd som indikerade systemisk lidokaintoxicitet eller lokala reaktioner i vaginala, cervikala eller uterina membran vid denna dos av Lidbree. Inga fynd i den singeldosstudien på 40 mg/kg lidokain visade en risk för systemisk toxicitet eller perifer neurotoxicitet efter en enskild dos hos människor.

Reproduktionstoxikologi

Inga icke-kliniska studier på fertilitet, embryo-fosterutveckling eller pre- och postnatal toxicitet har genomförts med Lidbree. I studier av lidokain observerades inte en försämring av fertiliteten hos han- eller honråttor.

Lidokain passerar placentabarriären genom enkel diffusion. Embryotoxiska eller foetotoxiska effekter av lidokain observerades hos kaniner, men endast vid maternellt toxiska doser som är högre än den kliniska dosen.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Studier på genotoxicitet eller karcinogenicitet har inte genomförts med Lidbree.

Genotoxicitetstester med lidokain visade inga tecken på mutagen potential. En metabolit av lidokain, 2,6-dimetylanilin, visade svaga tecken på aktivitet i vissa genotoxicitetstester. Metaboliten 2,6-dimetylanilin har visat sig ha karcinogen potential i prekliniska toxikologiska studier som utvärderar kronisk exponering. Riskbedömningar som jämför den beräknade maximala exponeringen hos människor från intermitterant användning av lidokain med exponeringen som användes i prekliniska studier, indikerar en stor säkerhetsmarginal för klinisk användning. Cancerstudier har inte utförts med lidokain på grund av området och varaktigheten av den terapeutiska användningen av detta läkemedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolricinoleat (polyoxylricinolja)
Poloxamer (innehållande butylhydroxitoluen (E 321))
Natriumaskorbat (E 301)
Saltsyra för pH-justering
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lidbree 42 mg/ml intrauterin gel tillhandahålls i en steril 10 ml förfylld spruta (cyklisk olefinsampolymer) med lock och propp av bromobutylgummi, förpackad i samma blister som kolvstången. Sprutan är graderad i ml. En steril (polypropen) applikator med Luer-lock kompatibel med den förfyllda sprutan finns i en separat påse i kartongen. 8,5 ml kan tryckas ut från sprutapplikatorn.

Förpackningsstorlek: 1×10 ml intrauterin gel i förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
Budapest H-1103
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36536

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08.04.2021.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.04.2021.