

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS 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 (polyoxylricinolja) och upp till 28 mikrogram butylhydroxitoluen (E 321).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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.

Pediatrisk 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.

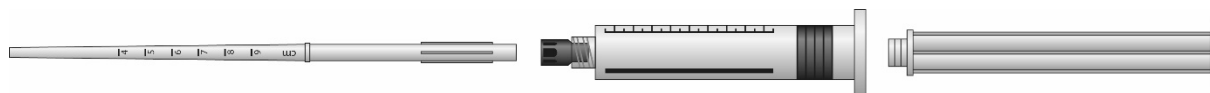
Administreringssätt

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.

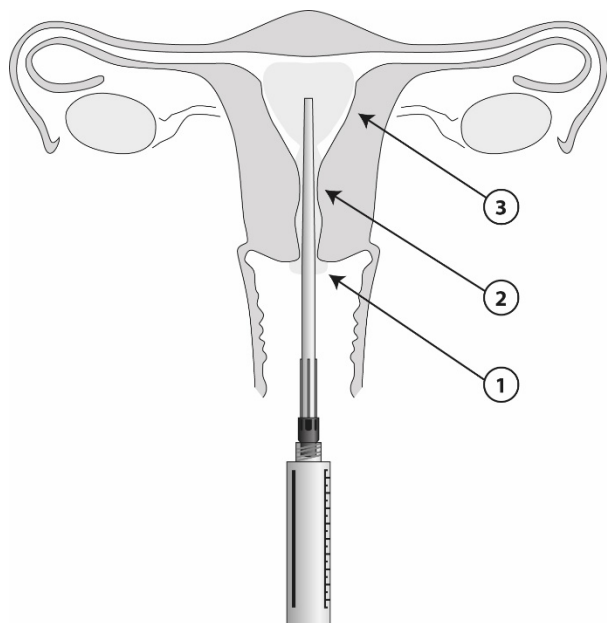
Sätt ihop sprutan stegvis och applicera den viskösa vätskan med hjälp av den medföljande sterila applikatorn:

- 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 termogelningssvetskan 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 (polyoxylyricinolja) 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 belägg 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 bröstmjölken, 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Följande biverkningar har rapporterats med 2 % eller högre frekvens efter administrering av Lidbree.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Magtarmkanalen	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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 excitatoriska nervmembran i hjärnan och hjärtmuskeln.

Farmakodynamisk effekt

Lidbree är en termogelande, 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 termogelande formuleringen begränsar utspädning med slemutsöndring och lokalanestetikum fungerar som ett buffringssystem.

Anestetisk starttid för Lidbree efter topikal applicering på de genitala 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 placebogel kvarstår efter 60 minuter.

Synligheten under hysteroskopi försämras 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, cervical 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 monoetylglincinylidid (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 placentabariären 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 intermittent 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 sprutapplikatoren.

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

58469

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-10-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-30