

ИСПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200188
Разрешение №	B6/17171p-55710
Срок на действие №	13.08.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛИДБРИ 42 mg/ml вътрематочен гел

LIDBREE 42 mg/ml intrauterine gel

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лидокаин (*lidocaine*) 42 mg/ml

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml от гела съдържа 284 mg макроглицерол рицинолеат (рициново масло, полиоксил) и до 28 микрограма бутилиран хидрокситолуен (E 321).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вътрематочен гел. Стерилна, бистра до почти бистра, леко жълтеникаво-кафява на цвят, вискозна течност, която се желира при телесна температура.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ЛИДБРИ е показан за локална анестезия при умерена остра болка по време на цервикални и вътрематочни процедури, при жени и девойки на 15 години или повече. Вж. точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Цервикални процедури

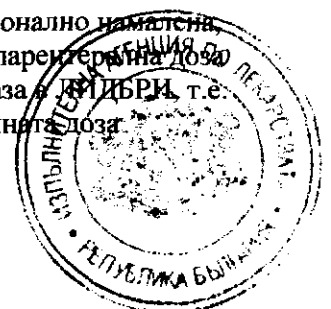
Приложете 2 до 3 ml като плътен слой върху входа на влагалището и 3 ml в цервикалния канал, като използвате стерилния апликатор, 5 минути преди започване на процедурата.

Вътрематочни процедури

С помощта на стерилния апликатор приложете 1 до 2 ml върху горните устни на влагалището и 2 до 3 ml в цервикалния канал. Изчакайте 2 минути да започне действието върху вътрешния канал. После поставете апликатора в маточната кухина и въведете 3 до 5 ml от гела, 5 минути преди започване на процедурата. Апликаторът има мерителна скала в сантиметри. Може да се приложи по-малък обем, напр. при нераждали пациентки, ако пациентката изпита дискомфорт преди да бъде приложен целият обем. Единичната вътрематочна доза не трябва да надвишава общ обем от 10 ml.

Педиатрична популация от 15-годишна възраст

При девойки с ниско телесно тегло под 30 kg, дозата трябва да бъде пропорционално намалена, като единичната доза не трябва да надвишава максималната препоръчителна парентерална доза (6 mg/kg лидокаинов хидрохлорид, съответстващ на 5,2 mg/kg лидокаинова база в ЛИДБРИ, т.е. 1,2 ml на 10 kg телесно тегло). При девойки с телесно тегло от 30 kg максималната доза ЛИДБРИ е 3,6 ml.



Безопасността и ефикасността на ЛИДБРИ при бебета и деца на възраст под 15 години не е установена. ЛИДБРИ не трябва да се използва при деца на възраст под 15 години поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.1).

Старческа възраст

Не е необходимо понижаване на дозата при пациентки в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо понижаване на единичната доза при пациентки с нарушена чернодробна функция (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо понижаване на дозата при пациентки с нарушена бъбречна функция.


Начин на приложение

Само за цервикална и вътрематочна употреба.

При прилагане ЛИДБРИ трябва да бъде в течна форма. Ако е под формата на гел, трябва да се постави в хладилник, докато отново се втечни. Видимите мехурчетата въздух ще се раздвижат, ако наклоните спринцовката.

Сглобете продукта стъпка по стъпка и поставете вискозната течност като използвате стерилния апликатор от опаковката.

- 1) Проверете външния вид на спринцовката като я наклоните. Мехурчетата въздух в спринцовката ще се раздвижат при накланяне, ако продуктът е в течно състояние и е готов за употреба. Ако мехурчетата въздух не се движат, продуктът е под формата на гел – поставете го в хладилник, докато отново се втечни.
- 2) Свържете буталото и апликатора към спринцовката и проверете дали са плътно свързани.

- 
- 3) Избутайте мехурчетата въздух и напълнете апликатора с гела като постоянно натискате буталото на спринцовката.
 - 4) Използвайте скалата на апликатора за поставяне на количеството ЛИДБРИ.

Когато апликаторът е поставен, 8,5 ml гел може да бъде освободен от спринцовката. Един ml съдържа 42 mg лидокаин. Приложете гела като следвате стъпките (1 до 3), както е показано на фигурата.





4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Само за цервикална и вътрематочна употреба. Може да възникнат остри симптоми на локална анестетична токсичност и живото-застрашаващи емболични усложнения, ако вискозната терморегулираща течност по невнимание е инжектирана вътресъдово (за лечение на системни токсични реакции, вж. точка 4.9). Прилагане по невнимание в други парентерални пътища може да доведе до локална тъканна токсичност.

В случай на затруднено поставяне на вътрематочни контрацептиви и/или силна болка или кървене по време на или след поставяне, трябва веднага да се направи физикален преглед и ехография, за да бъде изключена перфорация на корпуса на матката или цервикса, тъй като пациентката може да не реагира на болката в случай на перфорация поради действието на локалния анестетик.

При определени пациентки е необходимо специално внимание:

- Пациентки с частична или пълна блокада на сърдечната проводимост – поради факта, че локалният анестетик може да потисне миокардната проводимост.
- Пациентки, лекувани с антиаритмични лекарствени средства от клас III (напр. амиодарон), трябва да бъдат под внимателно лекарско наблюдение и да се обмисли ЕКГ мониториране, тъй като може да има допълнителни сърдечни ефекти.
- Пациентки с остра порфирия. Лидокаин е вероятно порфириногенен и трябва да бъде назначаван на пациенти с остра порфирия само при категорични или спешни показания. Трябва да бъдат взети съответни предпазни мерки при всички пациентки с порфирия.
- Пациентки, чието общо здравословно състояние не е добро.

Педиатрична популация

ЛИДБРИ не трябва да се прилага върху лигавиците при бебета и деца под 15-годишна възраст, тъй като плазмените концентрации на лидокаин може да надвишат прага на токсичност (вж. точка 5.1).



Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа макроглицерол рицинолеат (рициново масло, полиоксил) и бутилиран хидрокситолуен (Е 321).

Макроглицерол рицинолеат може да причини тежки алергични реакции. Бутилиран хидрокситолуен (Е 321) може да причини дразнене на лигавиците.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В случай на едновременна употреба на ЛИДБРИ и други продукти, съдържащи лидокаин, големи дози лидокаин трябва да се използват внимателно при пациенти, приемащи други локални анестетици или средства, структурно подобни на локални анестетици от амиден тип, напр. някои антиаритмични средства като мексилетин, тъй като системните токсични ефекти са адитивни. Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията между лидокаин и антиаритмични средства от клас III (напр. амиодарон), но се препоръчва внимателно прилагане (вж. също точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са провеждани изпитвания с ЛИДБРИ за репродуктивна токсичност и токсичност на развитието. Лидокаин преминава през плацентата. Има основание да се приеме, че лидокаин е използван при голям брой бременни жени и жени в детеродна възраст. Няма доказателства, че лидокаин води до нарушения на репродуктивния процес, като повишена честота на малформации. Въпреки това рискът за хора не е напълно проучен. Репродуктивната токсичност на лидокаин е изследвана в неклинични модели, които показват, че няма увреждане на фетуса.

Кърмене

Лидокаин може да премине в кърмата, но по принцип при такива малки количества няма риск за въздействие върху новороденото. Затова кърменето може да се продължи при лечение с ЛИДБРИ.

Фертилитет

Липсват подходящи данни за ефекта на ЛИДБРИ върху фертилитета. Не е известно лидокаин да има ефект върху фертилитета и ранното ембрионално развитие.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ЛИДБРИ не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

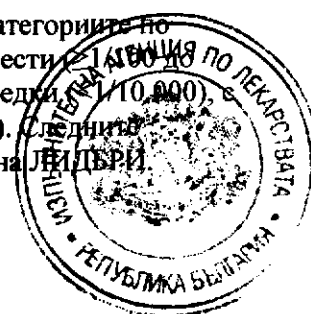
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Нежеланите реакции, съобщавани в клинични изпитвания са подобни по тип и честота при жени, лекувани с ЛИДБРИ и тези, лекувани с плацебо гел, и са били преходни нежелани реакции, свързани с поставянето на втроматочни устройства за контрацепция. Не са съобщавани сериозни нежелани събития.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани по честота и система орган клас. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($\geq 1/100\ 000$ до $< 1/10\ 000$); неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Следните нежелани реакции са съобщавани с честота 2% или повече след прилагане на ЛИДБРИ.



Система орган-клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване, главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Други стомашно-чревни нарушения

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Ако ЛИДБРИ се използва според указанията, е малко вероятно да доведе до токсични плазмени концентрации на лидокаин. Въпреки това, ако едновременно са приложени други локални анестетици, адитивният ефект може да доведе до предозиране, както и приложението по невнимание като вътресъдова инжекция (вж. точка 4.4), със системни токсични реакции.

Симптоми

Системните токсични реакции основно засягат централната нервна система (ЦНС) и сърдечно-съдовата система, като стават по-явни при повишаване на плазмените концентрации от 5 000 до 10 000 ng/ml. Признаците на токсичност на ЦНС по принцип предхождат сърдечно-съдовите ефекти.

Токсичността на ЦНС е степенуван отговор със симптоми и признаци с нарастваща тежест. Първите симптоми обикновено са циркуморална парестезия, изтръпване на езика, прималяване, хиперакузия, тинитус и зрителни нарушения. Дизартрия, мускулни потрепвания или тремор са по-сериозни и предшестваат появата на генерализирани конвулсии. Загуба на съзнание и гранд мал гърчове (тонично-клонични гърчове) могат да последват, които могат да продължат от няколко секунди до няколко минути. Хипоксия и хиперкарбия се появяват бързо след конвулсиите поради повишената мускулна активност, заедно с повлияване на дишането и възможна загуба на функция на дихателните пътища. В тежки случаи може да се появи апнея. Ацидоза хиперкалиемия, хипокалцемиа и хипоксия повишават и усилват токсичните ефекти на локалните анестетици.

Възстановяването се дължи на преразпределение на локалното анестетично лекарствено средство от централната нервна система и последващ метаболизъм и екскреция.

Токсичност на сърдечно-съдовата система може да се наблюдава в тежки случаи и по принцип се предхожда от признаци на токсичност на централната нервна система. Хипотония, брадикардия, аритмия и дори сърдечен арест може да се появят в резултат на високи системни концентрации на локалните анестетични средства, но в редки случаи сърдечен арест може да се появи без предварителни ефекти на ЦНС.

Лечение

Тежките симптоми на ЦНС (конвулсия, потискане на ЦНС) трябва бързо да бъдат лекувани с подходящи поддържащи системи на дихателните пътища/дишането и чрез прилагане на антиконвулсанти.



Ако се появи потискане на сърдечно-съдовата система (хипотония, брадикардия), трябва да се има предвид подходящо лечение с вазопресори, хронотропни или инотрони средства.

Ако се появи циркулаторен арест, трябва да се приложи веднага кардиопулмонална реанимация. Жизненоважни са оптималната оксигенация и вентилация, както и поддържане на циркулаторната функция, както и лечение на ацидозата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анастетици; Локални анестетици, АТСкод: N01BB02

Механизъм на действие

Лидокаин е локален анестетик от амиден тип. Той обратимо стабилизира мембраните на невроните и предотвратява възникването и провеждането на нервни импулси, като така осигурява локална анестезия. При високи плазмени концентрации лидокаин може да понижи провеждането на стимулираните нервни мембрани в мозъка и сърдечния мускул.

Фармакодинамични ефекти

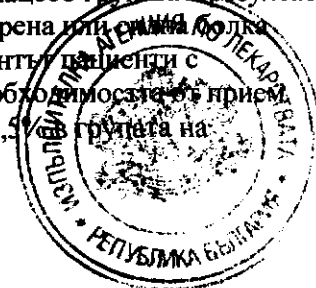
ЛИДБРИ е термогел, вискозна течност без консерванти, локален анестетик. Продуктът образува гел, когато температурата се повиши до телесна температура, като затова остава свързан към лигавицата в цервикалния канал и матката (намалява изтичането, което може да се появи при течните форми). Съставът на термогела ограничава разреждането с лигавичните секрети и локалният анестетик действа като буферна система.

Времето за настъпване на анестезия на ЛИДБРИ след локално приложение към гениталната цервикална лигавична мембрана е 2 минути. Локалната анестезия на корпуса на матката за вътрематочни процедури се достига в рамките на 5 минути след приложение в маточната кухина. Ефектът продължава най-малко 30 минути, а като липсата на ефект върху болката след процедура в сравнение с плацебо гел остава след 60 минути.

Видимостта по време на хистероскопия не е нарушена.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ЛИДБРИ като локално анестетично средство за цервикални и вътрематочни процедури е демонстрирана чрез модел на болката: плацебо-контролирано многоцентрово изпитване при 218 нераждали жени, поискали поставяне на вътрематочно контрацептивно устройство (IUD). Този болков модел е представителен за болката, изпитвана по време на вътрематочни процедури като диагностична хистероскопия, цервикална и ендометриална биопсия, като включва същите болкови стимули (хващане на шийката на матката с тенакулум, цервикални манипулации и разширяване на матката). В плацебо-контролирано изпитване, гелът е поставен върху влагалището, в цервикалния канал и в корпуса на матката, който в бил запълнен с гел 5 минути преди поставяне на IUD. Пълният обем от 8,5 ml не може да бъде приложен при 72 от 218 жени, нераждалите жени често имат по-малка матка. Максималната сила на болка, която се усеща по време на и в рамките на 10 минути след поставяне на IUD, оценена по 100 mm визуална аналогова скала (VAS), е била значително по-ниска при жени, на които е приложен ЛИДБРИ ($p < 0,0001$) с оценен ефект от 16 mm (средна разлика), отговарящ на 36% по-ниска средна болка по скалата на VAS, в сравнение с жени, получили плацебо гел. Процентът пациенти в групата на ЛИДБРИ и плацебо групата с резултат без болка (0-10), както и процентът с най-висока болка, показваща умерена или силна болка (51-100), е бил 31% спрямо 9,7% и 18% спрямо 40%, съответно. Процентът пациенти с резултат, показващ силна болка (71-100) е бил 9,4% спрямо 19,4%. Необходимостта от прием на аналгетици през първия час след поставяне на IUD е бил 15,4% и 30,5% в групата на



ЛИДБРИ и плацебо групата, съответно. Процентът пациенти в групата на ЛИДБРИ и плацебо групата с резултати близки до липса на болка (VAS 0-10) след 30 min е била 34,5% и 16,1% ($p < 0,01$), а след 60 min е била 38,7% и 32,4%.

Не е наблюдаван нито един случай на маточна перфорация при ултразвуковия преглед. Не е имало сериозни нежелани реакции.

Педиатрична популация

ЛИДБРИ не е проучван при педиатрични пациенти под 18-годишна възраст. Известно е, че лидокаин е ефективен локален анестетик при деца, юноши и възрастни. Дозировката при възрастни е определена въз основа на изпитване на ефикасността при възрастни (вж. точка 4.2). Приложението на ЛИДБРИ върху лигавици на бебета и деца на възраст под 15 години не е показано (вж. точка 4.2) и може да доведе до локална анестетична системна токсичност при индивиди с телесно тегло под 30 kg, ако приложената доза лидокаин е по-голяма от максималната препоръчителна парентерална доза (6 mg/kg телесно тегло лидокаинов хидрохлорид, съответстващ на 5,2 mg/kg лидокаинова база в ЛИДБРИ, т.е. 1,2 ml на 10 kg).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Системната абсорбция на лидокаин от ЛИДБРИ зависи от приложената доза. При неклиничните изпитвания плазмените концентрации след вътрематочно приложение са по-малки от пропорционалното увеличение на дозата при пикова концентрация. Високите концентрации на лидокаин може временно да повишат рН на лигавичната секреция на мястото на приложение, което ще повиши скоростта на абсорбция на локалния анестетик. Абсорбцията на лидокаин е проучена след еднократно приложение на 8,5 ml ЛИДБРИ на маточната шийка и при вътрематочно приложение при петнадесет жени на възраст от 20 до 36 години, с обилен менструален цикъл от 1^{-ва} до 6^{-ва} ден, преди поставянето на IUD. При всички пациенти лидокаин се определя в плазмата в рамките на 5 до 10 минути след вътрематочно приложение на гела. Максимални плазмени концентрации се наблюдават на 30 до 180 минута, средно 68 минути. Средната (SD) пикова плазмена концентрация (C_{max}) е била 351 (205) ng/ml с диапазон от 65 до 725 ng/ml. Симптомите на локална анестетична токсичност стават по-явни при повишаване на плазмените концентрации от 5 000 до 10 000 ng/ml и наблюдаваната средна C_{max} е по-малка от 10% от горната граница за първоначални признаци на токсичност на ЦНС. На 3^{-ва} час концентрацията се е понижила до 30-50% от максималните стойности при повечето пациенти.

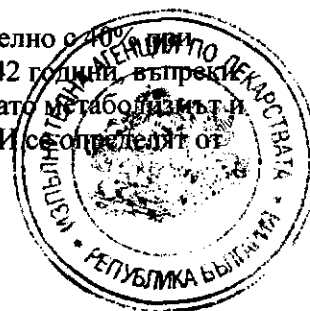
Биотрансформация, елиминиране

Основният път на елиминиране на лидокаин е чрез чернодробен метаболизъм, включващ CYP 1A2 и 3A4, като се образува моноетилглицилксилонид (MEGX), който е фармакологично активен подобно на лидокаина. MEGX допълнително се метаболизира от CYP2A6 и получените метаболити се екскретират чрез бъбреците. След интравенозно приложение системният клирънс на лидокаин е 10 до 20 ml/min/kg, като елиминационният полуживот е 1,5 до 2 часа. Скоростта на метаболизиране и елиминиране на локалния анестетик след локално приложение на ЛИДБРИ се определят от степента на абсорбция. Затова понижаването на клирънса, като при пациенти със силно нарушена чернодробна функция, има ограничен ефект върху системните плазмени концентрации след еднократна доза.

Специални популации

Старческа възраст

Клирънсът на лидокаин след епидурално приложение е понижен приблизително с 40% жени на средна възраст от 77 години в сравнение с жени на средна възраст 42 години, въпреки липсата на значима разлика в плазмените концентрации на лидокаин. Тъй като метаболизмът и елиминирането на локалния анестетик след локално приложение на ЛИДБРИ се определят от



степената на абсорбция, понижаването на клирънса има ограничен ефект върху плазмените концентрации след еднократна доза.

Липсват фармакокинетични данни при вътрематочна и цервикална употреба на лидокаин при жени в менопауза. Данните за безопасност не показват повишен риск след еднократна доза лидокаин при вътрематочна и цервикална употреба при жени в менопауза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Локалната и системна токсичност на ЛИДБРИ, съдържащ 40 или 50 mg/ml лидокаин, са изследвани до максималния обем доза за вътрематочно приложение от 1 ml/kg при женски кучета, порода бигъл, в продължение до 28 дни. Поради наличието на макроголглицерол рицинолеат в състава, както и минимални промени, показващи периферна невропатия по време на 28 дневното изпитване, е проведено изпитване на еднократна доза ЛИДБРИ, оценяващо периферните нерви, при максимален обем от 1 ml/kg ЛИДБРИ. Дозата лидокаин от 40 или 50 mg/kg е 7 до 10 пъти терапевтичната доза при хора. Вътрематочното приложение на ЛИДБРИ при женски кучета, порода бигъл, показва бърза системна абсорбция на лидокаин. Няма доказателства, показващи системна токсичност на лидокаин или локални реакции на вагиналната, цервикалната или вътрематочните лигавици при тази доза на ЛИДБРИ. При изпитването на еднократна доза 40 mg/kg лидокаин няма доказателства, показващи риск за системна токсичност или периферна нервна токсичност, след еднократно приложение на доза при хора.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани неклинични изследвания на фертилитета, ембрио-феталното развитие, преди постнатална токсичност с ЛИДБРИ. При изпитвания на лидокаин не е наблюдавано нарушение на фертилитета при мъжки или женски плъхове.

Лидокаин преминава плацентата чрез проста дифузия. Ембриотоксични или фетотоксични ефекти на лидокаин са определени при зайци, но само при дози, токсични за майката, които са по-високи от клиничната доза.

Генотоксичност и карциногенност

Не са провеждани изследвания за генотоксичност и карциногенност с ЛИДБРИ.

Генотоксичните тестове с лидокаин не са показали мутагенен потенциал. Метаболитът на лидокаин, 2,6-диметиланилин, показва слаба активност в някои генотоксични изпитвания. Метаболитът 2,6-диметиланилин е показал карциногенен потенциал в предклинични токсикологични изпитвания, оценяващи хроничната експозиция. Оценка на риска, сравняваща изчислената максимална експозиция при хора при интермитентна употреба на лидокаин, с експозиция, използвана в предклиничните изпитвания, показват широка граница на безопасност при клинична употреба. Не са провеждани изследвания за рак с лидокаин, поради областта и продължителността на терапевтична употреба на това лекарство.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Макроголглицерол рицинолеат (рициново масло, полиоксил)

Полоксамер (съдържащ бутилиран хидрокситолуен (E 321))

Натриев аскорбат (E 301)

Солна киселина за регулиране на pH

Натриев хидроксид за регулиране на pH

Вода за инжекции



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ЛИДБРИ 42 mg/ml вътрематочен гел е наличен в стерилна предварително напълнена спринцовка (цикличен олефин кополимер) от 10 ml, с бромобутилова гумена капачка и запушалка, опаковани в един блистер, заедно с бутало за спринцовката. Спринцовката е градуирана в ml. Стерилен (полипропиленов) апликатор с накрайник тип Луер-лок, съвместим с предварително напълнената спринцовка, е опакован в отделен плик, поставен в картонена кутия. 8,5 ml може да бъдат изгласкани от апликатора.

Опаковка: 1×10 ml вътрематочен гел в предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20200188

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13.10.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

