

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lidbree® 42 mg/ml Gel zur intrauterinen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lidocain 42 mg/ml

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml Gel enthält 284 mg Macrogolglycerolricinoleat und bis zu 28 Mikrogramm Butylhydroxytoluol (E 321).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel zur intrauterinen Anwendung. Sterile, klare bis fast klare, leicht braun-gelbliche viskose Flüssigkeit, die bei Körpertemperatur ein Gel ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lidbree ist für die topische Anästhesie bei mäßigen akuten Schmerzen während zervikaler und intrauteriner Eingriffe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren indiziert. Siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zervikale Eingriffe

5 Minuten vor Beginn des Eingriffs 2 bis 3 ml in einer dicken Schicht auf die Portio und 3 ml mit dem sterilen Applikator in den Zervixkanal applizieren.

Intrauterine Eingriffe

Mit dem sterilen Applikator 1 bis 2 ml auf die vordere Muttermundslippe und 2 bis 3 ml in den Zervixkanal applizieren. 2 Minuten auf den Wirkungseintritt an der inneren Öffnung der Harnröhre (Meatus urethrae internus) warten. Danach, 5 Minuten vor dem Eingriff, den Applikator in die Gebärmutterhöhle einführen und 3 bis 5 ml einbringen. Der Applikator ist mit einer Zentimeterskala versehen. Ein kleineres Volumen kann z. B. bei nulliparen Patientinnen verabreicht werden, wenn die Patientin Unbehagen verspürt, bevor das gesamte Volumen verabreicht worden ist. Eine einzelne intrauterine Dosis darf eine Gesamtmenge von 10 ml nicht überschreiten.

Jugendliche ab 15 Jahren

Bei leichtgewichtigen Jugendlichen unter 30 kg Körpergewicht ist die Dosis proportional zu verringern, und eine Einzeldosis darf die maximal empfohlene parenterale Dosis (6 mg/kg Lidocainhydrochlorid, entsprechend 5,2 mg/kg Lidocain-Base in Lidbree, d. h. 1,2 ml pro 10 kg Körpergewicht) nicht überschreiten. Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 30 kg beträgt die maximale Dosis von Lidbree insgesamt 3,6 ml.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lidbree bei Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren ist nicht erwiesen. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wird Lidbree bei Kindern unter 15 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Eine Verringerung einer Einzeldosis ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Eine Dosisreduktion ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig.

Art der Anwendung

Nur zur zervikalen und intrauterinen Anwendung.

Während der Verabreichung muss Lidbree flüssig sein. Falls sich ein Gel gebildet hat, muss es im Kühlschrank gelagert werden, bis es wieder flüssig ist. Die in der Spritze sichtbare Luftblase bewegt sich dann, wenn die Spritze schräg gehalten wird.

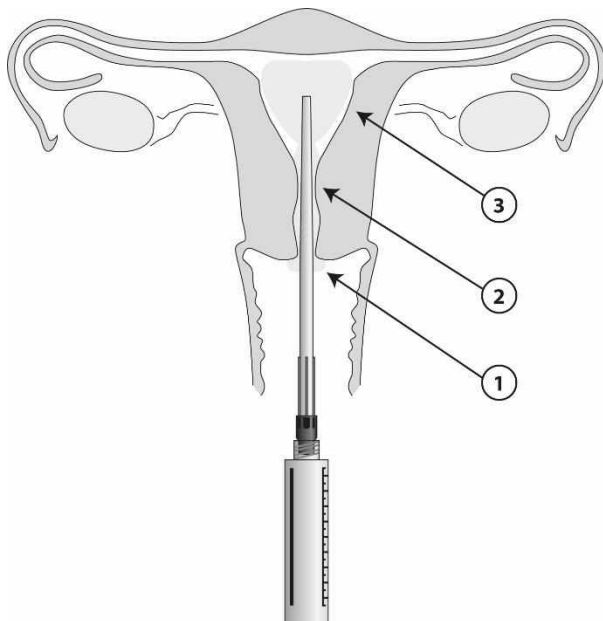
Setzen Sie das Produkt schrittweise zusammen und applizieren Sie die viskose Flüssigkeit mithilfe des mitgelieferten sterilen Applikators:

- 1) Überprüfen Sie das Aussehen der Spritze, während Sie sie schräg halten. Die Luftblase in der Spritze bewegt sich beim Schräghalten, wenn das Produkt im flüssigen, gebrauchsfertigen Zustand ist. Wenn sich die Luftblase nicht bewegt, hat das Produkt ein Gel gebildet – stellen Sie es dann in den Kühlschrank, bis es wieder flüssig wird.
- 2) Verbinden Sie die Kolbenstange und den Applikator mit der Spritze und stellen Sie sicher, dass sie fest miteinander verbunden sind.



- 3) Entfernen Sie die Luftblase und füllen Sie den Applikator mit Gel, indem Sie vorsichtig auf den Kolben der Spritze drücken.
- 4) Verwenden Sie die Zentimeterskala des Applikators zur Platzierung der Lidbree-Zubereitung.

Mit dem aufgesetzten Applikator können 8,5 ml Gel aus der Spritze abgegeben werden. Ein ml enthält 42 mg Lidocain. Das Gel schrittweise (1 bis 3) wie in der Abbildung dargestellt applizieren.



4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Macrogolglycerolricinoleat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zur zervikalen und intrauterinen Anwendung. Akute Symptome einer lokalanästhetischen Toxizität und lebensbedrohliche embolische Komplikationen können auftreten, wenn die viskose, thermogelierende Flüssigkeit unbeabsichtigt intravaskulär injiziert wird (zur Behandlung systemischer toxischer Reaktionen siehe Abschnitt 4.9). Andere unbeabsichtigte parenterale Verabreichungswege können zu lokaler Gewebetoxizität führen.

Bei erschwerter Einlage intrauteriner Kontrazeptiva und/oder außergewöhnlichen Schmerzen oder Blutungen während oder nach der Einlage sind sofort eine körperliche Untersuchung und eine Ultraschalluntersuchung durchzuführen, um eine Perforation des Gebärmutterkörpers oder des Gebärmutterhalses auszuschließen, da bei einer wirksamen Lokalanästhesie die Patientin im Falle einer Perforation möglicherweise nicht mit Schmerzen reagiert.

Einige Patienten benötigen besondere Aufmerksamkeit:

- Patienten mit teilweisem oder vollständigem Herzblock, da Lokalanästhetika die myokardiale Erregungsleitung herabsetzen können
- Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) behandelt werden, sollten unter strenger Überwachung stehen und eine EKG-Überwachung sollte in Betracht gezogen werden, da kardiale Effekte additiv sein können.
- Patienten mit akuter Porphyrie. Lidocain ist wahrscheinlich porphyrinogen und sollte Patienten mit akuter Porphyrie nur bei starken oder dringenden Indikationen verschrieben werden. Für alle Porphyrie-Patienten sollten angemessene Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.
- Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Lidbree auf Schleimhäuten von Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren wird nicht empfohlen, da die Plasmakonzentration von Lidocain den Schwellenwert für Toxizität überschreiten kann (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Macrogolglycerolricinoleat und Butylhydroxytoluol.

Macrogolglycerolricinoleat kann Hautreizungen hervorrufen. Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lidbree und anderen lidocainhaltigen Produkten sollten große Dosen von Lidocain bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Mittel erhalten, die strukturell mit Lokalanästhetika vom Amid-Typ verwandt sind, z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie Mexiletin, mit Vorsicht eingesetzt werden, da die systemischen toxischen Wirkungen additiv sind. Spezifische Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Lidocain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, jedoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Lidbree durchgeführt.

Lidocain ist plazentagängig. Es kann davon ausgegangen werden, dass Lidocain bei einer großen Anzahl von Schwangeren und Frauen im fruchtbaren Alter eingesetzt wurde. Es gibt keine Hinweise

darauf, dass Lidocain Störungen des Reproduktionsprozesses verursacht, wie etwa eine erhöhte Inzidenz von Missbildungen. Das Risiko für den Menschen ist jedoch noch nicht vollständig untersucht worden. Die Reproduktionstoxizität von Lidocain wurde in nicht-klinischen Modellen untersucht, die keine Schädigung des Fötus ergaben.

Stillzeit

Lidocain kann in die Muttermilch gelangen, jedoch in so geringen Mengen, dass in der Regel keine Gefahr besteht, dass das Neugeborene davon betroffen ist. Das Stillen kann daher im Falle einer Behandlung mit Lidbree fortgesetzt werden.

Fertilität

Es gibt keine adäquaten Daten über die Wirkung von Lidbree auf die Fruchtbarkeit. Für Lidocain ist kein Effekt auf die Fertilität oder die frühe Embryonalentwicklung bekannt.

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

Lidbree hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren in Art und Häufigkeit bei Frauen, die mit Lidbree und Frauen, die mit Placebo-Gel behandelt wurden, ähnlich und waren repräsentativ für vorübergehende unerwünschte Wirkungen, die im Zusammenhang mit der Einlage von intrauterinen Verhütungsmitteln beobachtet wurden. Es wurde von keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien werden nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit einer Häufigkeit von 2 % oder mehr nach Verabreichung von Lidbree berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Andere gastrointestinale Beschwerden

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wenn Lidocain wie vorgesehen angewendet wird, ist es unwahrscheinlich, dass toxische Plasmakonzentrationen von Lidocain entstehen. Wenn jedoch gleichzeitig andere Lokalanästhetika verabreicht werden, ist die Wirkung additiv und kann, ebenso wie eine unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion (siehe Abschnitt 4.4), zu einer Überdosierung mit systemischen toxischen Reaktionen führen.

Symptome

Systemische toxische Reaktionen betreffen in erster Linie das Zentralnervensystem (ZNS) und das Herz-Kreislauf-System und treten zunehmend bei einer Erhöhung der Plasmakonzentration auf 5.000 bis 10.000 ng/ml auf. Anzeichen einer ZNS-Toxizität gehen im Allgemeinen kardiovaskulären toxischen Wirkungen voraus.

ZNS-Toxizität ist eine abgestufte Reaktion mit Symptomen und Anzeichen eskalierenden Schweregrades. Die ersten Symptome sind in der Regel Parästhesie um den Mund, Taubheit der Zunge, Schwindel, Hyperakusis, Tinnitus und visuelle Störungen. Dysarthrie, Muskelzucken oder Tremor sind schwerwiegender und gehen dem Auftreten generalisierter Krampfanfälle voraus. Bewusstlosigkeit und Grand-Mal-Anfälle können folgen, die einige Sekunden bis zu mehreren Minuten andauern können. Hypoxie und Hyperkapnie treten nach Krämpfen aufgrund der erhöhten Muskelaktivität schnell auf, zusammen mit der Beeinträchtigung der Atmung und möglichem Verlust der Atemfunktion. In schweren Fällen kann eine Apnoe auftreten. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie erhöhen und erweitern die toxischen Effekte der Lokalanästhetika.

Das Abklingen der Überdosierungssymptome hängt von der Rückverteilung des Lokalanästhetikums aus dem ZNS und der nachfolgenden Metabolisierung und Ausscheidung ab.

In schweren Fällen kann es zu einer kardiovaskulären Toxizität kommen, der meist Zeichen von ZNS-Toxizität vorausgehen. Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmie und sogar Herzstillstand können als Folge hoher systemischer Konzentrationen von Lokalanästhetika auftreten, aber in seltenen Fällen trat ein Herzstillstand ohne prodromale ZNS-Effekte auf.

Behandlung

Schwere ZNS-Symptome (Krämpfe, Depression des ZNS) müssen umgehend mit angemessener Atemwegs-/Atemunterstützung und der Gabe von Antikonvulsiva behandelt werden.

Falls eine kardiovaskuläre Beeinträchtigung auftritt (Hypotonie, Bradykardie), sollte eine angemessene Behandlung mit einem Vasopressor, chronotropen und/oder inotropen Mitteln in Betracht gezogen werden.

Bei einem Kreislaufkollaps muss eine sofortige Herz-Kreislauf-Wiederbelebung veranlasst werden. Lebenswichtig sind eine optimale Sauerstoffversorgung, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika, Lokalanästhetika, ATC-Code: N01BB02

Wirkmechanismus

Lidocain ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ. Lidocain stabilisiert reversibel neuronale Membranen und verhindert die Initiierung und Weiterleitung von Nervenimpulsen und sorgt so für eine Lokalanästhesie. Bei hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain auch die exzitatorische Reizleitung der Nervenmembranen im Gehirn und im Herzmuskel verringern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Lidbree ist eine thermogelierende, konservierungsmittelfreie viskose Flüssigkeit zur Lokalanästhesie. Die Formulierung bildet ein Gel, wenn die Temperatur auf Körpertemperatur ansteigt, und bleibt dadurch an den Schleimhautgeweben im Gebärmutterhalskanal und in der Gebärmutter haften (wodurch das Auslaufen, das bei einer flüssigen Formulierung auftreten würde, minimiert wird). Die thermogelierende Formulierung begrenzt die Verdünnung durch die Schleimsekretion, und das Lokalanästhetikum wirkt als Puffersystem.

Die Zeit bis zum Eintritt der Anästhesie durch Lidbree nach topischer Applikation auf die genitalen Zervixschleimhäute beträgt 2 Minuten. Die Lokalanästhesie des Corpus uteri bei intrauterinen Eingriffen wird innerhalb von 5 Minuten nach Verabreichung in die Gebärmutterhöhle erreicht. Die Wirkungsdauer beträgt mindestens 30 Minuten, wohingegen nach 60 Minuten keine Wirkung auf postprozedurale Schmerzen im Vergleich zu Placebo-Gel verbleibt.

Die Sicht während der Hysteroskopie ist nicht beeinträchtigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lidbree als topisches Anästhetikum für zervikale und intrauterine Eingriffe wurde in einem Schmerzmodell demonstriert: in einer placebokontrollierten multizentrischen Studie mit 218 nulliparen Frauen, die der Einlage eines intrauterinen Verhütungsmittels (IUD) zustimmten. Dieses Schmerzmodell ist repräsentativ für die Schmerzen, die bei intrauterinen Eingriffen wie der diagnostischen Hysteroskopie und Biopsien des Gebärmutterhalses und der Gebärmutter Schleimhaut auftreten, bei denen die gleichen schmerzhaften Reize auftreten (Greifen des Gebärmutterhalses mit einer Kugelzange, Manipulation der Zervix und Distension der Gebärmutter). In der placebokontrollierten Studie wurde Gel auf die Portio, in den Gebärmutterhals und in den Corpus uteri aufgetragen, der 5 Minuten vor der Platzierung der Spirale mit Gel gefüllt wurde. Das Gesamtvolumen von 8,5 ml konnte bei 72 von 218 Frauen nicht verabreicht werden, da nullipare Frauen häufig eine kleinere Gebärmutter haben. Die maximale Schmerzintensität während und innerhalb von 10 Minuten nach Beginn der IUD-Platzierung, bewertet auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS), war bei Frauen, denen Lidbree verabreicht wurde, mit einer geschätzten Effektgröße von 16 mm (mittlere Differenz), entsprechend einem um 36 % niedrigeren mittleren VAS-Schmerzscore, signifikant geringer ($p < 0,0001$) im Vergleich zu Frauen, denen Placebo-Gel verabreicht wurde. Der Anteil der Patienten in der Lidbree- und Placebogruppe mit nahezu schmerzfreien Scores (0 - 10) und der Anteil mit hohen Scores, die auf mäßige oder starke Schmerzen hinweisen (51 - 100), betrug 31 % gegenüber 9,7 % bzw. 18 % gegenüber 40 %. Der Anteil der Patienten mit Schmerz-Scores, die auf starke Schmerzen hindeuteten (71 - 100), betrug 9,4 % gegenüber 19,4 %. Der Bedarf an Analgetika während der ersten Stunde nach Abschluss der IUD-Platzierung betrug 15,4 % bzw. 30,5 % in der Lidbree- und der Placebogruppe. Der Anteil der Patienten in der Lidbree- und Placebogruppe mit nahezu schmerzfreien Scores (VAS 0 - 10) betrug nach 30 Minuten 34,5 % bzw. 16,1 % ($p < 0,01$) und nach 60 Minuten 38,7 % bzw. 32,4 %. In keinem Fall wurde bei der Ultraschalluntersuchung eine Gebärmutterperforation beobachtet. Es gab keine schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Kinder und Jugendliche

Lidbree wurde nicht bei Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht. Lidocain ist als wirksames Lokalanästhetikum bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bekannt. Die Dosierung für Jugendliche wird auf der Grundlage der Wirksamkeitsstudie für Erwachsene erstellt (siehe Abschnitt 4.2). Die Applikation von Lidbree auf die Schleimhäute von Säuglingen und Kindern unter 15 Jahren ist nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.2) und kann bei Personen mit einem Körpergewicht unter 30 kg zu einer systemischen Toxizität bei der Lokalanästhesie führen, wenn die verabreichte Lidocain-Dosis höher ist als die maximal empfohlene parenterale Dosis (6 mg Lidocainhydrochlorid/kg Körpergewicht, entsprechend 5,2 mg/kg Lidocain-Base in Lidbree, d. h. 1,2 ml Lidbree pro 10 kg).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemische Resorption von Lidocain aus Lidbree ist abhängig von der verabreichten Dosis. In nicht-klinischen Studien zeigten Plasmakonzentrationen nach intrauteriner Verabreichung weniger als dosisproportionale Anstiege der Spitzenkonzentration.

Die hohe Lidocain-Konzentration kann den pH-Wert im Schleimsekret an der Applikationsstelle vorübergehend erhöhen, was die Resorptionsrate des Lokalanästhetikums erhöht.

Die Resorption von Lidocain wurde nach einer einmaligen zervikalen und intrauterinen Verabreichung von 8,5 ml Lidbree bei fünfzehn Frauen im Alter von 20 bis 36 Jahren, viele davon im Tag 1 bis 6 des Menstruationszyklus, vor dem Einsetzen der Spirale untersucht. Bei allen Patientinnen wurde Lidocain im Plasma innerhalb von 5 bis 10 Minuten nach intrauteriner Verabreichung des Gels nachgewiesen. Maximale Plasmakonzentrationen wurden bei 30 bis 180 Minuten, im Mittel 68 Minuten, beobachtet. Die mittlere (SD) Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) betrug 351 (205) ng/ml mit einem Bereich von 65 bis 725 ng/ml. Die Symptome einer lokalanästhetischen Toxizität treten zunehmend bei einer Erhöhung der Plasmakonzentration von 5.000 bis 10.000 ng/ml auf, und die beobachtete mittlere C_{max} liegt bei weniger als 10 % der Obergrenze für erste Anzeichen von ZNS-Toxizität. Nach 3 Stunden waren die Konzentrationen bei den meisten Patientinnen auf 30 – 50 % der Maximalwerte gesunken.

Biotransformation, Elimination

Der hauptsächliche Eliminationsweg von Lidocain verläuft über den hepatischen Metabolismus, wobei CYP1A2 und 3A4 Monoethylglycinxylydin (MEGX) bilden, das eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie Lidocain aufweist. MEGX wird durch CYP2A6 weiter metabolisiert, und die resultierenden Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden. Nach i.v.-Verabreichung beträgt die systemische Clearance von Lidocain 10 bis 20 ml/min/kg und die Eliminationshalbwertszeit 1,5 bis 2 Stunden. Die Geschwindigkeit des Metabolismus und die Elimination des Lokalanästhetikums nach topischer Anwendung von Lidbree werden jedoch von der Resorptionsrate bestimmt. Daher hat eine Abnahme der Clearance, wie z. B. bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Leberfunktion, begrenzte Auswirkungen auf die systemischen Plasmakonzentrationen nach einer Einzeldosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Clearance von Lidocain nach epiduraler Verabreichung ist bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren im Vergleich zu Frauen mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren um etwa 40 % verringert, während es keine signifikanten Unterschiede in den Plasmakonzentrationen von Lidocain gibt. Da die Geschwindigkeit des Stoffwechsels und die Elimination des Lokalanästhetikums nach topischer Anwendung von Lidbree von der Resorptionsrate abhängen, hat eine Abnahme der Clearance begrenzte Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen nach einer Einzeldosis.

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über die intrauterine und zervikale Anwendung von Lidocain bei postmenopausalen Frauen vor. Sicherheitsdaten wiesen nicht auf ein erhöhtes Risiko nach einer Einzeldosis von zervikalem und intrauterinem Lidocain bei postmenopausalen Frauen hin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die lokale und systemische Toxizität von Lidbree mit 40 oder 50 mg/ml Lidocain wurde bis zum maximalen intrauterinen Dosisvolumen von 1 ml/kg bei weiblichen Beagles über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen untersucht. Aufgrund des Bestandteils Macroglycolglycerolricinoleat in der Formulierung und geringfügiger Veränderungen, die auf eine periphere Neuropathie in der 28-Tage-Studie hindeuteten, wurde eine Einzeldosisstudie mit Lidbree zur Beurteilung der peripheren Nerven bei einem maximalen Volumen von 1 ml/kg Lidbree durchgeführt. Die Lidocain-Dosis von 40 oder 50 mg/kg betrug das 7- bis 10-Fache der Dosis beim Menschen bei therapeutischer Anwendung. Die intrauterine Anwendung von Lidbree bei weiblichen Beagles zeigte eine rasche systemische Aufnahme von Lidocain. Es gab keine Befunde, die auf eine systemische Lidocain-Toxizität oder lokale Reaktionen in vaginalen, zervikalen oder uterinen Membranen bei dieser Lidbree-Dosis hindeuteten. In der Einzeldosis-Studie mit 40 mg/kg Lidocain gab es keine Befunde, die auf ein Risiko für systemische Toxizität oder periphere Neurotoxizität nach einer Einzeldosisgabe beim Menschen hindeuteten.

Reproduktionstoxikologie

Es wurden keine nicht-klinischen Studien zu Fertilität, embryo-fetaler Entwicklung oder prä- und postnataler Toxizität durchgeführt. In Studien mit Lidocain wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten beobachtet.

Lidocain überwindet die Plazentaschranke durch einfache Diffusion. Embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen von Lidocain wurden beim Kaninchen nachgewiesen, aber nur bei mütterlich-toxischen Dosen, die höher als die klinische Dosis sind.

Gentoxizität und Kanzerogenität

Studien zur Genotoxizität oder Kanzerogenität wurden mit Lidbree nicht durchgeführt.

Genotoxizitätstests mit Lidocain zeigten keinen Hinweis auf ein mutagenes Potenzial. Ein Metabolit von Lidocain, 2,6-Dimethylanilin, zeigte in einigen Genotoxizitätstests schwache Anzeichen von Aktivität. Der Metabolit 2,6-Dimethylanilin hat in präklinischen toxikologischen Studien zur Bewertung der chronischen Exposition ein kanzerogenes Potenzial gezeigt. Risikobewertungen, bei denen die berechnete maximale Exposition des Menschen bei intermittierendem Gebrauch von Lidocain mit der in präklinischen Studien verwendeten Exposition verglichen wird, weisen auf eine große Sicherheitsmarge für die klinische Anwendung hin. Krebsstudien wurden mit Lidocain aufgrund des Bereichs und der Dauer der therapeutischen Anwendung dieses Arzneimittels nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolricinoleat (Rizinusöl-Polyoxyl)
Poloxamer (enthält Butylhydroxytoluol (E 321))
Natriumascorbat (E 301)
Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung
Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lidbree 42 mg/ml Gel zur intrauterinen Anwendung wird in einer sterilen, 10-ml-Fertigspritze (zyklisches Olefin-Copolymer) mit Brombutylkautschuk-Kappe und Stopfen geliefert, die im gleichen Blister wie der Kolben verpackt ist. Die Spritze ist in ml skaliert. Ein steriler (Polypropylen-) Applikator mit einem Luer-Lock-Anschluss, der mit der Fertigspritze kompatibel ist, wird in einem separaten Beutel im Umkarton bereitgestellt. Aus dem Spritzenapplikator können 8,5 ml appliziert werden.

Packungsgröße: 1 × 10 ml Gel zur intrauterinen Anwendung in Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140367

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

07.2021.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.