

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Lidbree

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lidbree 42 mg/ml gel intrauterino

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lidocaína 42 mg/ml

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de gel contém 284 mg de ricinoleato de macroglicérol (óleo de rícino polioxilo) e até 28 microgramas de butil-hidroxitolueno (E 321).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gel intrauterino. Líquido viscoso estéril, límpido a quase límpido, ligeiramente amarelado a acastanhado que fica em gel à temperatura corporal.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lidbree é indicado para anestesia tópica para dor aguda moderada durante procedimentos intrauterinos e cervicais, em adultos e adolescentes a partir dos 15 anos. Ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Procedimentos cervicais

Aplique 2 a 3 ml numa camada espessa no orifício externo do colo do útero, e 3 ml no canal cervical, usando o aplicador estéril, 5 minutos antes do início do procedimento.

Procedimentos intrauterinos

Utilizando o aplicador estéril, aplique 1 a 2 ml no lábio anterior junto do orifício externo do colo do útero, e 2 a 3 ml no canal cervical. Espere 2 minutos para o início do efeito junto do orifício interno do canal cervical. Depois, insira o aplicador na cavidade uterina e introduza 3 a 5 ml, 5 minutos antes do procedimento. O aplicador está marcado com uma escala de centímetros. Pode administrar-se um volume mais pequeno, por exemplo, em nulíparas, se sentir desconforto antes do volume total ser administrado. Uma dose intrauterina única não deve exceder um total de 10 ml.

População pediátrica a partir dos 15 anos

Em adolescentes de baixo peso, com menos de 30 kg de peso corporal, a dose deve ser reduzida proporcionalmente, e uma dose única não deve exceder a dose parentérica máxima recomendada (6 mg/kg de cloridrato de lidocaína, correspondendo a 5,2 mg/kg de base de lidocaína em Lidbree, isto é, 1,2 ml por 10 kg de peso corporal). Em adolescentes com um peso corporal de 30 kg, a dose máxima de Lidbree é 3,6 ml no total.

A segurança e eficácia de Lidbree em bebés e crianças com menos de 15 anos não foram estabelecidas. Lidbree não deve ser utilizado em crianças com menos de 15 anos por questões de segurança (ver secções 4.4 e 5.1).

Idosos

Não é necessária qualquer redução de dose em mulheres idosas (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Uma redução de uma dose única não é necessária em doentes com função hepática alterada (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessária uma redução da dose em doentes com função renal insuficiente.

Modo de administração

Apenas para uso intrauterino e cervical.

Quando administrado, Lidbree deve estar líquido. Se tiver formado um gel, deve ser colocado no frigorífico até ficar líquido de novo. A bolha de ar visível na seringa irá depois descolar-se se a seringa for inclinada.

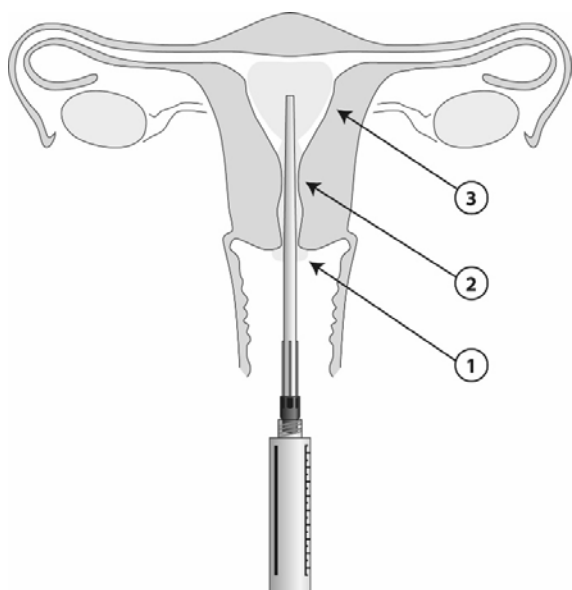
Prepare o produto passo a passo e administre o líquido viscoso usando o aplicador estéril:

- 1) Verifique o aspeto da seringa inclinando-a. A bolha de ar na seringa irá deslocar-se quando inclinada, se o produto estiver em estado líquido pronto a usar. Se a bolha de ar não se deslocar, o produto formou um gel – então coloque no frigorífico até ficar líquido novamente.
- 2) Insira o êmbolo e o aplicador na seringa e assegure-se que estão bem encaixados.



- 3) Expulse a bolha de ar e encha o aplicador com gel empurrando cuidadosamente o êmbolo da seringa.
- 4) Use a escala de centímetros do aplicador para posicionar a formulação Lidbree.

Com o aplicador colocado, 8,5 ml de gel podem ser expelidos da seringa. 1 ml contém 42 mg de lidocaína. Aplique o gel de forma gradual (1 a 3) conforme ilustrado na imagem.



4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substâncias ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Apenas para uso intrauterino e cervical. Podem ocorrer sintomas agudos de toxicidade anestésica local e complicações embólicas potencialmente fatais se o líquido viscoso termogelificante for injetado inadvertidamente por via intravascular (para o tratamento de reações tóxicas sistémicas, ver secção 4.9). Outras vias de administração parentéricas não intencionais podem resultar em toxicidade tecidular local.

Em caso de inserção difícil de contraceptivos intrauterinos e/ou dor excecional ou hemorragia durante ou após a inserção, deve realizar-se imediatamente um exame físico e uma ecografia para excluir a perfuração do corpo uterino ou do colo do útero, uma vez que com anestesia tópica eficaz a utente pode não reagir com dor em caso de perfuração.

Algumas doentes requerem atenção especial:

- Doentes com bloqueio de condução cardíaca parcial ou completo - uma vez que os anestésicos locais podem deprimir a condução miocárdica.
- Doentes tratadas com antiarrítmicos de classe III (por exemplo, amiodarona) devem estar sob vigilância rigorosa e a monitorização por ECG deve ser considerada, uma vez que os efeitos cardíacos podem ser cumulativos.
- Doentes com porfíria aguda. A lidocaína é provavelmente porfirinogénica e deve ser prescrita a doentes com porfíria aguda apenas por forte indicação ou indicação urgente. Devem ser tomadas precauções apropriadas para todas as doentes porfíricas.
- Doentes com uma condição geral fraca.

População pediátrica

Lidbree não deve ser administrado nas membranas mucosas de bebés e crianças com menos de 15 anos, uma vez que as concentrações plasmáticas de lidocaína podem exceder o limiar de toxicidade (ver secção 5.1).

Excipientes

Este medicamento contém ricinoleato de macroglicerol (óleo de rícino polioxilo) e butil-hidroxitolueno (E 321).

O ricinoleato de macroglicerol pode causar reações alérgicas graves.

O butil-hidroxitolueno (E 321) pode causar irritação das membranas mucosas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em caso de utilização concomitante de Lidbree e outros produtos contendo lidocaína, doses elevadas de lidocaína devem ser usadas com precaução em doentes tratadas com outros anestésicos locais ou agentes estruturalmente relacionados com anestésicos locais do tipo amidas, por exemplo, certos antiarrítmicos, tais como mexiletina, uma vez que os efeitos tóxicos sistémicos são cumulativos.

Não foram realizados estudos de interação específicos com lidocaína e fármacos antiarrítmicos de classe III (por exemplo, amiodarona), mas aconselha-se precaução (ver também secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram realizados estudos de toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento com Lidbree. Lidbree atravessa a placenta. É razoável supor que a lidocaína foi utilizada num grande número de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil. Não há evidência de que a lidocaína cause perturbações no processo reprodutivo, tais como o aumento da incidência de malformações. Contudo, o risco para os seres humanos

não foi totalmente investigado. A toxicidade reprodutiva da lidocaína foi investigada em modelos não clínicos que não revelaram qualquer dano para o feto.

Amamentação

A lidocaína pode ser excretada no leite materno, mas em quantidades tão pequenas que geralmente não há risco de afetar o recém-nascido. Assim, a amamentação pode continuar em caso de tratamento com Lidbree.

Fertilidade

Não existem dados adequados sobre os efeitos de Lidbree na fertilidade. Não se conhece qualquer efeito da lidocaína na fertilidade ou no desenvolvimento embrionário inicial.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lidbree sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas em estudos clínicos foram semelhantes, em tipo e frequência, em mulheres tratadas com Lidbree e em mulheres tratadas com gel placebo e foram representativas dos efeitos indesejáveis transitórios observados em relação à colocação de dispositivos contraceptivos intrauterinos. Não foram notificados efeitos adversos graves.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência e a classe de sistemas de órgãos. As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raras ($< 1/10.000$); Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com uma frequência de 2% ou mais após a administração de Lidbree.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, cefaleia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Outras doenças gastrointestinais

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

É improvável que Lidbree, utilizado conforme recomendado, cause concentrações plasmáticas tóxicas de lidocaína. Contudo, se outros anestésicos locais forem administrados concomitantemente, os efeitos são cumulativos e podem causar sobredosagem, assim como uma injeção intravascular acidental (ver secção 4.4), com reações tóxicas sistêmicas.

Sintomas

As reações tóxicas sistêmicas envolvem principalmente o sistema nervoso central (SNC) e o sistema cardiovascular (SCV) e tornam-se cada vez mais evidentes com o aumento da concentração plasmática de 5.000 a 10.000 ng/ml. Os sinais de toxicidade no SNC precedem, geralmente, os efeitos tóxicos cardiovasculares.

A toxicidade do SNC é uma resposta gradual, com sintomas e sinais de gravidade progressiva. Normalmente, os primeiros sintomas são parestesia peribucal, dormência da língua, atordoamento, hipersensibilidade sonora, acufenos e perturbações visuais. Disartria, fasciculações musculares ou tremores são mais graves e precedem o início de convulsões generalizadas. Pode seguir-se a perda de consciência e convulsões de grande mal, que podem durar desde poucos segundos até vários minutos. Hipoxia e hipercarbica ocorrem rapidamente após as convulsões devido ao aumento da atividade muscular, juntamente com a interferência na respiração e a possível perda de vias respiratórias funcionais. Em casos graves pode ocorrer apneia. Acidose hipercaliémica, hipocalcemia e hipoxia aumentam e estendem os efeitos tóxicos dos anestésicos locais.

A recuperação deve-se à redistribuição do fármaco anestésico local do sistema nervoso central e subsequente metabolismo e excreção.

A toxicidade do sistema cardiovascular pode ser observada em casos graves e geralmente é precedida de sinais de toxicidade no sistema nervoso central. Hipotensão, bradicardia, arritmia e até paragem cardíaca podem ocorrer como resultado de concentrações sistêmicas elevadas de anestésicos locais, mas em casos raros ocorreu paragem cardíaca sem efeitos prodromais no SNC.

Tratamento

Os sintomas graves do SNC (convulsão, depressão do SNC) devem ser prontamente tratados com suporte respiratório adequado e administração de anticonvulsivantes.

Se ocorrer depressão cardiovascular (hipotensão, bradicardia), deve considerar-se o tratamento adequado com agentes vasopressores, cronotrópicos e/ou inotrópicos.

Em caso de paragem circulatória, deve instituir-se ressuscitação cardiopulmonar imediata. A oxigenação e ventilação ideais e o suporte circulatório, bem como o tratamento da acidose, são de importância vital.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anestésicos; Anestésicos, locais, código ATC: N01BB02

Mecanismo de ação

A lidocaína é um anestésico local do tipo amida. A lidocaína estabiliza reversivelmente as membranas neuronais e impede o início e a condução de impulsos nervosos, fornecendo assim anestesia local. Em concentrações plasmáticas elevadas, a lidocaína pode também reduzir a condução de membranas neurais excitatórias no cérebro e no músculo cardíaco.

Efeitos farmacodinâmicos

Lidbree é um anestésico local líquido e viscoso, termogelificante e sem conservantes. A formulação forma um gel quando a temperatura aumenta para a temperatura corporal, e assim permanece aderente aos tecidos mucosos no canal cervical e no útero (minimizando fugas que ocorreriam com uma formulação líquida). A formulação termogelificante limita a diluição com a secreção de muco e o anestésico local funciona como um sistema tampão.

O tempo de início anestésico de Lidbree após aplicação tópica nas membranas mucosas é de 2 minutos. A anestesia local do corpo uterino para procedimentos intrauterinos é alcançada no prazo de 5 minutos após a administração na cavidade uterina. A duração do efeito é de, pelo menos, 30 minutos, enquanto nenhum efeito na dor após o procedimento em comparação com o gel placebo permanece após 60 minutos.

A visibilidade durante a histeroscopia não é comprometida.

Eficácia e segurança clínica

A eficácia e a segurança de Lidbree como anestésico tópico para procedimentos intrauterinos e cervicais foram demonstradas num modelo de dor: um estudo multicêntrico controlado por placebo em 218 mulheres nulíparas solicitando a colocação de um dispositivo contraceptivo intrauterino (DIU). Este modelo de dor é representativo da dor sentida em procedimentos intrauterinos, como histeroscopia de diagnóstico e biópsias cervicais e endometriais, que envolvem os mesmos estímulos dolorosos (agarrar o colo do útero com um tenáculo, manipulação cervical e distensão uterina). No estudo controlado por placebo, o gel foi aplicado no orifício externo do colo do útero, no canal cervical, e no corpo do útero que foi preenchido com gel 5 minutos antes da colocação do DIU. O volume total de 8,5 ml não pôde ser administrado em 72 das 218 mulheres, pois as nulíparas muitas vezes têm um útero mais pequeno. A intensidade de dor máxima sentida durante e no prazo de 10 minutos após o início da colocação do DIU, avaliada numa escala analógica visual (EAV) de 100 mm, foi significativamente menor em mulheres que receberam Lidbree ($p < 0,0001$) com um tamanho de efeito estimado de 16 mm (diferença média) correspondendo a um nível médio de dor na EAV 36% menor, em comparação com as mulheres que receberam gel placebo. A proporção de mulheres nos grupos de Lidbree e placebo com resultados próximos da ausência de dor (0-10) e a proporção com níveis elevados, indicando dor moderada ou grave (51-100), foram de 31% vs. 9,7% e 18% vs. 40%, respetivamente. A proporção de mulheres com níveis de dor indicando dor grave (71-100) foi de 9,4% vs. 19,4%. A necessidade de analgésicos durante a primeira hora após a conclusão da colocação do DIU foi de 15,4% e 30,5% nos grupos de Lidbree e placebo, respetivamente. A proporção de mulheres nos grupos de Lidbree e placebo com níveis próximos da ausência de dor (EAV 0-10) após 30 minutos foi de 34,5% e 16,1% ($p < 0,01$), e após 60 min. foi de 38,7% e 32,4%, respetivamente.

Não foi observada perfuração uterina no exame com ultrassom. Não houve acontecimentos adversos graves.

População pediátrica

Lidbree não foi estudado em sujeitos em idade pediátrica com menos de 18 anos. A lidocaína é conhecida por ser um anestésico local eficaz em crianças, adolescentes e adultos. A posologia para adolescentes é fornecida com base no estudo de eficácia em adultos (ver secção 4.2). A administração de Lidbree nas membranas mucosas de bebés e crianças com menos de 15 anos não é indicada (ver secção 4.2) e pode resultar em toxicidade sistémica anestésica local em indivíduos com peso corporal inferior a 30 kg se a dose de lidocaína aplicada foi maior do que a dose parentérica máxima recomendada (6 mg/kg de cloridrato de lidocaína, correspondendo a 5,2 mg/kg de base de lidocaína em Lidbree, isto é, 1,2 ml de Lidbree por 10 kg).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Distribuição

A absorção sistémica da lidocaína de Lidbree depende da dose aplicada. Em estudos não clínicos, as concentrações plasmáticas após a administração intrauterina demonstraram aumentos proporcionais abaixo da dose no pico de concentração.

A concentração elevada de lidocaína pode aumentar temporariamente o pH na secreção de muco no local da aplicação, o que aumentará a taxa de absorção do anestésico local.

A absorção de lidocaína foi estudada após uma única administração cervical e intrauterina de 8,5 ml de Lidbree em quinze mulheres com 20 a 36 anos, várias nos dias 1 a 6 do ciclo menstrual, antes da colocação do DIU. Em todas as participantes foi detetada lidocaína no plasma dentro de 5 a 10 minutos após a administração intrauterina do gel. As concentrações plasmáticas máximas foram observadas entre 30 e 180 minutos, com uma média de 68 minutos. O pico médio (DP) da concentração plasmática (C_{max}) foi de 351 (205) ng/ml com um intervalo de 65 a 725 ng/ml. Os sintomas de toxicidade anestésica local tornam-se cada vez mais evidentes com o aumento da concentração plasmática de 5.000 para 10.000 ng/ml e a C_{max} média observada é inferior a 10% do limite máximo para sinais iniciais de toxicidade do SNC. Após 3 horas as concentrações diminuíram para 30-50% dos valores máximos na maioria das mulheres.

Biotransformação e Eliminação

A principal via de eliminação da lidocaína é através do metabolismo hepático, envolvendo o CYP1A2 e 3A4, formando monoetilglicinexilidida (MEGX), que tem uma atividade farmacológica semelhante à lidocaína. MEGX é ainda metabolizada pelo CYP2A6 e os metabólitos resultantes são excretados por via renal. Após a administração IV, a depuração sistémica da lidocaína é de 10 a 20 ml/min/kg e a semivida de eliminação é de 1,5 a 2 horas. Contudo, a velocidade de metabolismo e eliminação do anestésico local após a aplicação tópica de Lidbree é definida pela velocidade de absorção. Portanto, uma diminuição na depuração, como em doentes com insuficiência hepática grave, tem efeitos limitados nas concentrações plasmáticas sistémicas após uma dose única.

Populações especiais

Doentes idosos

A depuração da lidocaína após administração epidural diminuiu aproximadamente 40% em mulheres com idade média de 77 anos, em comparação com mulheres com idade média de 42 anos, enquanto não há diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de lidocaína. Uma vez que a velocidade de metabolismo e eliminação do anestésico local após a aplicação tópica de Lidbree é definida pela velocidade de absorção, uma diminuição na depuração tem efeitos limitados nas concentrações plasmáticas após uma dose única.

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis sobre a utilização intrauterina e cervical de lidocaína em mulheres na pós-menopausa. Os dados de segurança não indicaram um risco aumentado após uma dose única de lidocaína cervical e intrauterina em mulheres na pós-menopausa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade local e sistémica de Lidbree contendo 40 ou 50 mg/ml de lidocaína foi investigada até o volume máximo da dose intrauterina de 1 ml/kg em cadelas beagle durante 28 dias. Devido à presença de ricinoleato de macroglicérol na formulação e pequenas alterações indicando neuropatia periférica no estudo de 28 dias, foi realizado um estudo de dose única de Lidbree para avaliação dos nervos periféricos com o volume máximo de 1 ml/kg de Lidbree. A dose de lidocaína a 40 ou 50 mg/kg foi 7 a 10 vezes a dose nos seres humanos em utilização terapêutica. A aplicação intrauterina de Lidbree em cadelas beagle indicou rápida absorção sistémica da lidocaína. Não houve resultados indicativos de toxicidade sistémica de lidocaína ou reações locais nas membranas vaginais, cervicais ou uterinas com esta dose de Lidbree. As conclusões do estudo de dose única de 40 mg/kg de lidocaína não demonstraram risco de toxicidade sistémica ou neurotoxicidade periférica após dose única em humanos.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos não clínicos sobre fertilidade, desenvolvimento embrionário ou toxicidade pré e pós-natal com Lidbree. Nos estudos de lidocaína, não foi observado comprometimento da fertilidade de ratos machos ou fêmeas.

A lidocaína atravessa a barreira placentária por meio de difusão simples. Foram detetados efeitos embriotóxicos ou fetotóxicos da lidocaína no coelho, mas apenas em doses tóxicas maternas, que são mais elevadas do que a dose clínica.

Genotoxicidade e potencial carcinogénico

Não foram realizados estudos de genotoxicidade ou potencial carcinogénico com Lidbree.

Os testes de genotoxicidade com lidocaína não mostraram evidência de potencial mutagénico. Um metabolito da lidocaína, 2,6-dimetilanilina, mostrou fraca evidência de atividade em alguns testes de genotoxicidade. O metabolito 2,6-dimetilanilina demonstrou ter potencial carcinogénico em estudos toxicológicos pré-clínicos que avaliam a exposição crónica. Avaliações de risco que comparam a exposição humana máxima, calculada pelo uso intermitente de lidocaína, com a exposição usada em estudos pré-clínicos, indicam uma ampla margem de segurança para a utilização clínica. Não foram realizados estudos oncológicos com lidocaína, devido à zona e à duração da utilização terapêutica para este fármaco.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ricinoleato de macroglicérol (óleo de rícino polioxilo)

Poloxamero (contendo butil-hidroxitolueno (E 321))

Ascorbato de sódio (E 301)

Ácido clorídrico para ajuste do pH

Hidróxido de sódio para ajuste do pH

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Lidbree 42 mg/ml gel intrauterino está disponível numa seringa pré-cheia estéril de 10 ml (copolímero de olefina cíclica) com tampa e vedante de borracha butílica, acondicionada no mesmo blister que o êmbolo. A seringa está graduada em ml. Um aplicador estéril (polipropileno) com conector Luer-lock compatível com a seringa pré-cheia é fornecido numa bolsa separada dentro da caixa. 8,5 ml podem ser expelidos do aplicador da seringa.

Apresentação: 1×10 ml de gel intrauterino em seringa pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

Budapeste H-1103

Hungria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}>

<Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}>

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

<DD/MM/AAAA>

<{DD de mês de AAAA}>

<[A ser completado nacionalmente]>