

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Denela, (25 mg+25mg)/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram kremu zawiera 25 mg lidokainy i 25 mg prylokainy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: makroglicerolu hydroksystearynian. Jeden gram kremu zawiera 19 mg makroglicerolu hydroksystearynianu (oksyetylenowany olej rycynowy uwodorniony).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Biały, miękki krem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Denela 5% krem jest wskazany do stosowania:

- W celu miejscowego znieczulenia skóry:
 - przed nakłuciem igłą lub wstrzyknięciem np. cewnikowanie żył, pobieranie krwi do badań lub szczepienia,
 - przed powierzchownymi zabiegami chirurgicznymi, np. zabiegi laserowe i laserowe usuwanie owłosienia,
 - u dorosłych i dzieci
- W celu miejscowego znieczulenia błony śluzowej narządów płciowych, np. przed powierzchniowymi zabiegami chirurgicznymi lub przed znieczuleniem nasiękowym błony śluzowej u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat.
- W celu miejscowego znieczulenia w owrzodzeniu kończyn dolnych w celu oczyszczenia mechanicznego lub opracowania chirurgicznego wyłącznie u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Szczegóły dotyczące wskazań lub zabiegów z zastosowaniem produktu leczniczego wraz z dawkowaniem i czasem stosowania podano w tabelach 1 i 2.

Dodatkowe informacje dotyczące właściwego zastosowania produktu w tych zabiegach, znajdują się w części *Sposób podawania*.

Tabela 1 Dorośli i młodzież w wieku 12 lat lub więcej

Wskazanie/zabieg	Dawkowanie i czas stosowania
------------------	------------------------------

Skóra	
Niewielkie zabiegi, np. nakłucie lub leczenie chirurgiczne niewielkich zmian.	2 g (około połowa tuby 5 g) lub około 1,5g/10cm ² przez 1 do 5 godzin ¹⁾
Zabiegi na skórze większych obszarów ciała w warunkach szpitalnych, np. pobieranie skóry do przeszczepu.	Około 1,5-2 g/10 cm ² przez 2 do 5 godzin ¹⁾
Zabiegi na świeżo ogolonej skórze większych obszarów ciała, np. depilacja laserowa (krem stosowany samodzielnie przez pacjenta)	Maksymalna zalecana dawka: 60 g. Maksymalna powierzchnia poddawana działaniu leku: 600 cm ² przez co najmniej 1 godzinę, ale nie dłużej niż przez 5 godzin. ¹⁾
Skóra męskich narządów płciowych Przed iniekcją środków miejscowo znieczulających Skóra żeńskich narządów płciowych Przed iniekcją środków miejscowo znieczulających ²⁾	1 g/10 cm ² przez 15 minut 1-2 g/10 cm ² przez 60 minut
Błona śluzowa narządów płciowych	
Chirurgiczne leczenie miejscowych zmian, np. wycięcie kłykcin kończystych oraz przed iniekcją leków miejscowo znieczulających.	Około 5-10 g kremu Denela przez 5-10 minut. ^{1) 3) 4)}
Przed wykonaniem łyżeczkowania kanału szyjki macicy	10 g kremu należy nałożyć w bocznych sklepieniach pochwy na 10 minut.
Owrodzenia kończyn dolnych	
Tylko u dorosłych Mechaniczne czyszczenie lub opracowanie chirurgiczne rany	Około 1-2 g/10 cm ² do dawki łącznej 10 g na owrodzenie (a) kończyn dolnych. ^{3) 5)} Czas stosowania: 30 do 60 minut.

- 1) Po dłuższym czasie stosowania, stopień znieczulenia zmniejsza się.
- 2) Produkt Denela, stosowany na skórze narządów płciowych żeńskich przez 60 lub 90 minut, nie zapewnia wystarczającego znieczulenia do leczenia kłykcin kończystych metodą termokauteryzacji lub diatermii.
- 3) Stężenia w osoczu u pacjentów leczonych dawkami >10 g nie zostały określone (patrz również punkt 5.2).
- 4) U pacjentów w młodym wieku o masie ciała poniżej 20 kg maksymalną dawkę produktu Denela stosowanego na błonę śluzową narządów płciowych należy proporcjonalnie zmniejszyć.
- 5) Produkt Denela był stosowany do leczenia owrzodzeń kończyn dolnych do 15 razy w okresie 1 do 2 miesięcy bez utraty skuteczności lub zwiększenia liczby lub nasilenia zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Tabela 2 Dzieci w wieku od 0 do 11 lat

Grupa wiekowa	Zabieg/procedura	Dawkowanie i czas stosowania
	Drobne zabiegi, np. nakłucie igłą lub leczenie chirurgiczne niedużych zmian.	Około 1g/10 cm ² przez jedną godzinę (szczegóły-patrz poniżej)
Noworodki i niemowlęta w wieku ¹⁾²⁾³⁾ 0-2 miesięcy		Do 1 g oraz do 10 cm ² przez jedną godzinę ⁴⁾
Niemowlęta w wieku ²⁾ 3-11 miesięcy		Do 2 g oraz do 20 cm ² przez jedną godzinę ⁵⁾
<u>Małe dzieci w wieku 1-5 lat</u>		Do 10 g ⁶⁾ oraz do 100 cm ² przez 1-5 godzin
Dzieci w wieku 6-11 lat		Do 20 g ⁶⁾ oraz do 200 cm ² przez 1-5 godzin
Dzieci i młodzież z atopowym zapaleniem skóry	Przed usunięciem zmian mięczakowych	Czas stosowania: 30 minut

- 1) U noworodków urodzonych o czasie i niemowląt w wieku < 3 miesięcy należy stosować wyłącznie jedną pojedynczą dawkę na dobę. U dzieci w wieku od 3 miesięcy wwyż można stosować maksymalnie 2 dawki na dobę w odstępie co najmniej 12 godzin każda, patrz punkt 4.4 i 4.8.
- 2) Ze względów bezpieczeństwa produktu Denela nie należy stosować u niemowląt w wieku do 12 miesięcy, leczonych produktami indukującymi powstawanie methemoglobiny, patrz punkty 4.4 oraz 4.8.
- 3) Ze względów bezpieczeństwa produktu Denela nie należy stosować u dzieci w wieku ciążowym poniżej 37 tygodni, patrz punkt 4.4.
- 4) Nie udokumentowano stosowania przez czas >1 godziny.
- 5) Nie obserwowano klinicznie istotnego zwiększenia stężenia methemoglobiny przy stosowaniu produktu przez czas do 4 godzin na powierzchni 16 cm².
- 6) Po dłuższym czasie stosowania stopień znieczulenia zmniejsza się.

Bezpieczeństwo oraz skuteczność produktu Denela podczas jego stosowania na skórę i błonę śluzową narządów płciowych nie zostały określone u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne dane pozyskane od dzieci nie wykazują skuteczności produktu wystarczającej do znieczulenia do zabiegu obrzezania.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkty 5.1 oraz 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zmniejszenie dawki jednorazowej nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmniejszenie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Sposób podawania

Stosowanie na skórę

Otwór w membranie ochronnej tuby wykonuje się za pomocą zakrętki tuby.

Jeden gram produktu Denela wyciśnięty z tuby o pojemności 30 g ma długość około 3,5 cm. W przypadku, gdy konieczna jest wysoka precyzja w dawkowaniu w celu zapobieżenia przedawkowaniu (tj. podczas stosowania dawek bliskich maksymalnym u noworodków lub gdy konieczne jest zastosowanie produktu dwukrotnie w okresie 24 godzin), można posłużyć się strzykawką – gdzie 1 ml = 1 g.

Na skórę, w tym skórę w obrębie narządów płciowych, należy nałożyć grubą warstwę produktu Denela, a następnie pokryć to miejsce opatrunkiem okluzyjnym. W celu zastosowania produktu leczniczego na większe obszary, np. przy przeszczepie skórnym pośredniej grubości, należy zastosować bandaż elastyczny na wierzch opatrunku okluzyjnego, aby uzyskać równomierne podanie produktu leczniczego oraz ochronę obszaru poddawanego znieczuleniu. W przypadku atopowego zapalenia skóry, należy skrócić czas stosowania kremu.

W przypadku zabiegów w obrębie błony śluzowej narządów płciowych nie ma potrzeby użycia opatrunku okluzyjnego. Zabieg medyczny należy rozpocząć niezwłocznie po usunięciu kremu.

W przypadku zabiegów związanych z owrzodzeniami kończyn dolnych należy zastosować grubą warstwę produktu Denela, a następnie założyć opatrunek okluzyjny. Czyszczenie rany należy rozpocząć niezwłocznie po usunięciu kremu.

Podczas stosowania na owrzodzenia kończyn dolnych, należy traktować tubę produktu Denela jako produkt jednorazowego użytku: Tubę z pozostałą niewykorzystaną ilością kremu należy wyrzucić po każdorazowym zastosowaniu u pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lidokainę i (lub) prylokainę lub na inne leki miejscowo znieczulające o budowie amidowej, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej bądź z dziedziczną lub idiopatyczną methemoglobinemią ryzyko wystąpienia methemoglobinemii polekowej jest większe. U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej antidotum w postaci błękitu metylenowego jest nieskuteczne w redukowaniu methemoglobiny i może prowadzić do oksydacji hemoglobiny; z tego względu terapia błękitem metylenowym nie może być stosowana.

Z powodu braku wystarczających danych dotyczących absorpcji substancji czynnych produktu Denela nie należy stosować na otwarte rany (z wyjątkiem owrzodzeń kończyn dolnych).

W związku z potencjalnie wzmożoną absorpcją na świeżo ogolonej skórze ważne jest, aby przestrzegać zalecanego dawkowania, powierzchni i czasu aplikacji (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu Denela u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Wystarczy może krótszy czas aplikacji – 15 do 30 minut (patrz punkt 5.1). U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry czas aplikacji dłuższy niż 30 minut może powodować nasilenie miejscowych reakcji naczyniowych, a zwłaszcza zaczerwienienie w miejscu stosowania oraz w niektórych przypadkach – wybroczyny i plamicę (patrz punkt 4.8 – Działania niepożądane). Przed zabiegiem usunięcia mięczaków u dzieci z atopowym zapaleniem skóry zaleca się pozostawienie kremu na skórze przez 30 minut.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Denela w okolicach oczu, ponieważ może on powodować podrażnienia. Może wystąpić także podrażnienie rogówki i ryzyko abrazyj w związku z osłabieniem odruchów obronnych. W przypadku kontaktu z oczami należy natychmiast przemyć je wodą lub roztworem chlorku sodu i chronić do momentu powrotu czucia.

Produktu Denela nie należy stosować na uszkodzoną błonę bębenkową. Badania laboratoryjne na zwierzętach wykazały działanie ototoksyczne produktu Denela po zakropleniu go do ucha środkowego. Natomiast u zwierząt z nieuszkodzoną błoną bębenkową nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości po zastosowaniu produktu Denela do przewodu słuchowego zewnętrznego.

Pacjenci leczeni lekami przeciwarrytmicznymi klasy III (np. amiodaron) powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją i należy u nich rozważyć monitorowanie zapisu EKG, ponieważ działanie leków na serce może się sumować.

Lidokaina i prylokaina w stężeniach powyżej 0,5 – 2% wykazują właściwości bakteriobójcze i przeciwwirusowe. Z tego względu zaleca się monitorowanie odpowiedzi immunologicznej po wstrzyknięciu śródskórnym żywych szczepionek (pomimo, iż wyniki jednego z badań klinicznych oparte na ocenie tworzących się miejscowo bąbli sugerują, że stosowanie produktu Denela przed szczepieniem BCG nie ma na nią wpływu).

Denela zawiera hydroksystearynian makrogololiglicerolu (oksyetylenowany uwodorniony olej rycynowy), który może powodować reakcje skórne.

Dzieci i młodzież

W badaniach nie zdołano wykazać skuteczności produktu Denela w znieczuleniu do nakłucia pięty u noworodków.

U noworodków/niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy zwykle obserwuje się przemijające, klinicznie nieistotne zwiększenie zawartości methemoglobiny w czasie do 12 godzin po zastosowaniu produktu Denela w zakresie zalecanych dawek.

W razie przekroczenia zalecanej dawki pacjent powinien być obserwowany w kierunku wystąpienia działań niepożądanych wtórnych do methemoglobinemii (patrz punkty 4.2, 4.8 oraz 4.9).

Produktu Denela nie należy stosować:

- u niemowląt i noworodków w wieku do 12 miesięcy poddanych terapii lekami indukującymi powstawanie methemoglobiny.
- u noworodków urodzonych przedwcześnie w wieku ciążowym poniżej 37 tygodni, z uwagi na ryzyko zwiększenia stężenia methemoglobiny

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Denela na skórę i błonę śluzową narządów płciowych nie zostały określone u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Dostępne dane dotyczące dzieci i młodzieży nie wykazują wystarczającej skuteczności znieczulenia na potrzeby zabiegu obrzezania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prylokaina w dużych dawkach może powodować zwiększenie stężenia methemoglobiny, szczególnie w połączeniu ze stosowanymi równocześnie produktami leczniczymi indukującymi powstawanie methemoglobiny (np. sulfonamidy, nitrofurantoina, fenobarbital, fenytoina). Podana lista produktów nie jest wyczerpująca.

W przypadku pacjentów stosujących duże dawki produktu Denela jednocześnie z innymi środkami miejscowo znieczulającymi bądź lekami o budowie strukturalnej podobnej do budowy środków miejscowo znieczulających należy uwzględnić ryzyko wystąpienia dodatkowych, ogólnoustrojowych objawów zatrucia, gdyż działanie toksyczne tych leków może się sumować.

Nie przeprowadzono osobnych badań dotyczących interakcji lidokainy i prylokainy oraz leków przeciwyrytmicznych klasy III (np. amiodaron), lecz zaleca się zachować ostrożność (patrz także punkt 4.4).

Leki zmniejszające klirens lidokainy (np. cymetydyna lub leki lokujące receptory beta) mogą powodować powstawanie potencjalnie toksycznych stężeń lidokainy, jeśli jest ona stosowana w dużych, powtarzanych dawkach przez dłuższy czas.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących interakcji u dzieci. Można spodziewać się, że interakcje u dzieci i młodzieży są podobne jak w populacji dorosłych.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Mimo że podczas stosowania miejscowego lek jest w małym stopniu wchłaniany do ustroju, stosowanie produktu Denela u kobiet w ciąży należy podejmować z ostrożnością ze względu na niewystarczającą ilość danych dostępnych na temat stosowania tego produktu u kobiet w ciąży. Jednakże, wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na jakikolwiek bezpośredni lub pośredni ujemny wpływ leku na ciążę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy potomstwa. Wykazano występowanie toksycznego oddziaływania na czynność rozrodczą przy podawaniu podskórnym/domięśniowym dużych dawek lidokainy lub prylokainy, znacznie przewyższających ekspozycję na lek podczas stosowania miejscowego na skórę (patrz punkt 5.3).

Lidokaina i prylokaina przenikają przez łożysko i mogą być absorbowane przez tkanki płodu. Można założyć, że lidokainę i prylokainę stosowano u wielu kobiet ciężarnych oraz u kobiet w wieku rozrodczym. Nie zaobserwowano zaburzeń ze strony układu rozrodczego, np. częstszego występowania wad rozwojowych bądź innego, pośrednio lub bezpośrednio szkodliwego wpływu na rozwój płodu.

Karmienie piersią

Lidokaina i najprawdopodobniej prylokaina stosowane w dawkach terapeutycznych przenikają do mleka matki, jednak w tak niewielkiej ilości, że na ogół nie stwarza to ryzyka dla dziecka. Produkt Denela może być stosowany w okresie karmienia piersią, jeżeli jest to klinicznie wskazane.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały jakiegokolwiek zaburzenia płodności u samców lub samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Denela stosowany w zalecanych dawkach nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane produktu leczniczego wiążą się z zaburzeniami w miejscu podania (przemijające reakcje miejscowe w miejscu zastosowania), należą one do kategorii często występujących.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych produktu leczniczego związanych ze stosowaniem produktu zawierającego prylokainę/lidokainę podano w tabeli poniżej. Zestawienie to jest oparte na zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) w porejestacyjnej praktyce

klinicznej. Częstości występowania działań niepożądanych są podane z podziałem na klasy układów narządów według MedDRA oraz z użyciem preferowanego nazewnictwa.

W każdej klasie układów i narządów działania niepożądane zostały wyszczególnione w kategoriach częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości działania.

Tabela 3 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Methemoglobinemia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości ^{1, 2, 3}
Zaburzenia oka			Podrażnienie rogówki ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Plamica ¹ , wybroczyny ¹ (szczególnie po dłuższym czasie stosowania u dzieci z atopowym zapaleniem skóry lub mięczakiem zakaźnym)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie pieczenia ^{2,3} Świąd w miejscu podania ^{2,3} Rumień w miejscu podania ^{1, 2, 3} Obrzęk w miejscu podania ^{1, 2, 3} Ciepło w miejscu podania ^{2, 3} Bładość w miejscu podania ^{1, 2, 3}	Uczucie pieczenia ¹ Podrażnienie w miejscu podania ³ Świąd w miejscu podania ¹ Parestezje, takie jak uczucie mrowienia ² Ciepło w miejscu podania ¹	

1) Skóra

2) Błona śluzowa narządów płciowych

3) Owrzodzenie kończyn dolnych

Dzieci i młodzież

Częstość występowania, rodzaj oraz stopień ciężkości reakcji niepożądanych w grupie dzieci i w grupie dorosłych są podobne z wyjątkiem methemoglobinemii, którą częściej obserwowano u noworodków i niemowląt w wieku od 0 do 12 miesięcy – często w związku z przedawkowaniem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Rzadko opisywano przypadki klinicznie znamiennej methemoglobinemii. Prylokaina w dużych dawkach może powodować zwiększenie poziomu methemoglobiny w osoczu, zwłaszcza u osób podatnych (patrz punkt 4.4), przy zbyt częstym stosowaniu u noworodków i niemowląt poniżej 12 miesiąca życia (patrz punkt 4.2) oraz przy jednoczesnym stosowaniu innych leków indukujących powstawanie methemoglobiny (np. sulfonamidów, nitrofuradantyny, fenytoiny oraz fenobarbitalu). Należy wziąć pod uwagę, że przy zwiększonej frakcji methemoglobiny odczyty z pulsoksymetru mogą zawyżać wysycenie hemoglobiny tlenem; z tego względu, gdy podejrzewa się methemoglobinemię bardziej użyteczne może być monitorowanie wysycenia krwi tlenem przy użyciu co-oksymetrii.

Klinicznie znamiennej methemoglobinemię należy leczyć roztworem błękitu metylenowego w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

W razie wystąpienia innych ogólnoustrojowych objawów zatrucia przewiduje się, że będą one podobne do objawów występujących po podaniu środków znieczulenia miejscowego inną drogą. Zatrucie lekiem miejscowo znieczulającym manifestuje się objawami pobudzenia układu nerwowego, a w ciężkich przypadkach – objawami zahamowania ośrodkowego układu nerwowego i sercowo-naczyniowego.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów neurologicznych (drgawki, zahamowanie OUN) należy wdrożyć leczenie objawowe: oddech wspomagany i leki przeciwdrgawkowe, natomiast objawy ze strony układu krążenia leczy się zgodnie z zasadami reanimacji.

Pacjent, u którego wystąpiły objawy zatrucia powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją przez kilka godzin po leczeniu w trybie doraźnym, nagłym ze względu na powolną absorpcję leku przez nieuszkodzoną skórę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki znieczulające, miejscowe; amidy

Kod ATC: N01B B20

Mechanizm działania

Produkt Denela to lek znieczulający skórę poprzez uwalnianie lidokainy i prylokainy z kremu do warstw naskórka i skóry właściwej w okolicy skórnych receptorów i zakończeń nerwowych pośredniczących w odczuwaniu bólu.

Lidokaina i prylokaina są amidowymi lekami miejscowo znieczulającymi. Oba związki powodują stabilizację błon neuronów przez hamowanie przepływu jonów koniecznego dla zainicjowania i przewodzenia impulsów nerwowych, co skutkuje miejscowym znieczuleniem okolicy poddanej działaniu leku. Jakość znieczulenia zależy od czasu zastosowania środka oraz jego dawki.

Skóra

Produkt Denela stosuje się na nieuszkodzoną skórę pod opatrunkiem okluzyjnym. Czas potrzebny do uzyskania odpowiedniego znieczulenia skóry nieuszkodzonej wynosi od 1 do 2 godzin, w zależności od rodzaju zabiegu lub procedury przewidzianej do wykonania. Miejscowy skutek znieczulający poprawia się wraz z wydłużeniem czasu stosowania leku w zakresie od 1 do 2 godzin w przypadku

większości części ciała, z wyjątkiem skóry twarzy oraz męskich narządów płciowych. Ze względu na to, że skóra twarzy jest cienka a ukrwienie duże, maksymalny skutek anestetyczny uzyskuje się po 30-60 minutach na czole oraz na policzkach. Podobnie, znieczulenie miejscowe męskich narządów płciowych uzyskuje się po 15 minutach stosowania produktu. Czas trwania znieczulenia po zastosowaniu produktu Denela przez 1 do 2 godzin wynosi co najmniej 2 godziny od zdjęcia opatrunku, z wyjątkiem twarzy, gdzie czas trwania znieczulenia jest krótszy. Produkt Denela jest równie skuteczny i wykazuje początek działania po takim samym czasie dla wszystkich rodzajów pigmentacji skóry (typy skóry od I do VI).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lidokainy i prylokainy na nieuszkodzoną skórę nie obserwowano żadnych różnic w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności (w tym w odniesieniu do czasu do początku znieczulenia) między pacjentami w podeszłym wieku (od 65 do 96 lat) a pacjentami młodszymi.

Produkt Denela powoduje dwufazową odpowiedź naczyniową, która obejmuje początkowe zwężenie naczyń, po którym następuje rozszerzenie naczyń w miejscu zastosowania leku (patrz punkt 4.8). Niezależnie od odpowiedzi naczyniowej, produkt Denela ułatwia procedurę nakłucia żyły w porównaniu z kremem placebo. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry podobna reakcja naczyniowa występuje w krótszym czasie z rumieniem pojawiającym się po 30-60 minutach, co wskazuje na większą szybkość absorpcji przezskórnej (patrz punkt 4.4). Produkt Denela może powodować przemijające zwiększenie grubości skóry, częściowo spowodowane uwodnieniem skóry pod opatrunkiem okluzyjnym. Grubość skóry zmniejsza się następnie w okresie 15 minut od kontaktu skóry z powietrzem.

Głębokość znieczulenia skóry zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu stosowania. U 90% pacjentów znieczulenie jest wystarczające do wprowadzenia sztancy biopsyjnej (o średnicy 4 mm) na głębokość 2 mm po 60 minutach, a na głębokość 3 mm po 120 minutach stosowania produktu zawierającego prylokainę/lidokainę.

Stosowanie produktu Denela przed podaniem szczepionek przeciwko odrze-śwince-różyczce lub domięśniowych szczepionek przeciwko błonicy-krztuścowi-tężcowi, unieczynnionego wirusa polio, bakterii *Haemophilus influenzae b* lub szczepionki przeciwko zapaleniu wątroby B nie wpływa na średnie miana przeciwciał, tempo serokonwersji lub odsetek pacjentów osiągających ochronę lub dodatnie miana przeciwciał po immunizacji, w porównaniu z pacjentami, u których stosowano placebo.

Błona śluzowa narządów płciowych

Wchłanianie z błony śluzowej narządów płciowych przebiega szybciej i początek znieczulenia następuje wcześniej niż po zastosowaniu kremu na skórę.

Po zastosowaniu lidokainy i prylokainy przez 5-10 minut na błonę śluzową żeńskich narządów płciowych średni czas trwania skutecznego znieczulenia na stymulację laserem argonowym, która wywoływała ostry, kłujący ból wynosił 15-20 minut (czas osobniczo zmienny w zakresie od 5 do 45 minut).

Owrodzenia kończyn dolnych

U większości pacjentów skuteczne znieczulenie umożliwiające oczyszczenie owrzodzeń kończyn dolnych uzyskuje się po 30 minutach od zastosowania. Zastosowanie kremu przez 60 minut może jeszcze polepszyć stopień znieczulenia. Procedura oczyszczania owrzodzenia powinna rozpocząć się w czasie do 10 minut po usunięciu kremu. Dane kliniczne dotyczące dłuższego czasu odroczenia początku procedury oczyszczania nie są dostępne. Lidokaina i prylokaina zmniejsza ból pozabiegowy przez okres do 4 godzin po oczyszczeniu owrzodzenia z martwych tkanek. Lidokaina i prylokaina pozwala na zmniejszenie liczby zabiegów oczyszczania owrzodzenia wymaganych dla uzyskania czystego owrzodzenia w porównaniu z oczyszczaniem z zastosowaniem kremu placebo. Nie zaobserwowano żadnego ujemnego wpływu na gojenie owrzodzeń lub florę bakteryjną w tych miejscach.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania kliniczne z udziałem łącznie ponad 2 300 dzieci i młodzieży ze wszystkich grup wiekowych; wykazały one skuteczność w zmniejszaniu bólu związanego z wkłuciem igły (nakłucie żyły, kaniulacja, podawanie szczepionek podskórną i domięśniowo, nakłucie lędźwiowe), leczeniem laserowym zmian naczyniowych, a także z procedurą łyżeczkowania zmian mięczakowych (mięczak zakaźny). Prylokaina i lidokaina zmniejsza ból związany zarówno z wprowadzaniem igły jak i z iniekcją szczepionek. Skuteczność analgetyczna zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu zastosowania kremu w zakresie od 15 do 90 minut w przypadku skóry niezmiętej, lecz w przypadku zmian naczyniowych skóry nie wykazano, aby zastosowanie kremu przez 90 minut skutkowało lepszym znieczuleniem niż z zastosowaniem kremu przez 60 minut. Nie stwierdzono przewagi lidokainy i prylokainy nad placebo w odniesieniu do znieczulenia przed krioterapią brodawek pospolitych (kurzajek) przy użyciu ciekłego azotu. Nie zdołano wykazać odpowiedniej skuteczności w odniesieniu do znieczulenia do zabiegu obrzezania.

Dane pochodzące z jedenastu badań klinicznych z udziałem noworodków i niemowląt wykazały, że najwyższe stężenia methemoglobiny występujące po 8 godzinach od podania lidokainy i prylokainy drogą przezskórną przy zachowaniu zalecanych dawek są nieznamiennie klinicznie i powracają do wartości prawidłowych po około 12-13 godzinach. Tworzenie methemoglobiny ma związek z kumulacją prylokainy z absorpcji przezskórnej, dlatego też może nasilić się w przypadku dłuższego czasu aplikacji kremu Denela.

Stosowanie lidokainy i prylokainy przed podaniem szczepionek przeciwko odrze-świnie-różyczce lub domięśniowej szczepionki przeciwko błonicy-krztuścowi-tężcowi, inaktywowanego wirusa polio, szczepionki *Haemophilus influenzae b* lub szczepionek przeciwko zapaleniu wątroby B nie wpływało na średnie miana przeciwciał, tempo serokonwersji lub odsetek pacjentów osiągających ochronne lub dodatnie miana przeciwciał po immunizacji, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i eliminacja

Absorpcja układowa lidokainy i prylokainy z produktu Denela zależy od dawki, powierzchni skóry, na którą zastosowano produkt oraz czasu kontaktu kremu ze skórą. Dodatkowymi czynnikami są grubość skóry (która jest różna w różnych miejscach ciała), także inne warunki, takie jak choroby skóry oraz obecność owłosienia lub stopień wygolienia. Po zastosowaniu kremu na owrzodzenia kończyn dolnych, wpływ na wchłanianie składników kremu może mieć również charakterystyka samego owrzodzenia. Stężenia w osoczu po zastosowaniu produktu Denela są 20-60% mniejsze w przypadku prylokainy niż w przypadku lidokainy ze względu na większą objętość dystrybucji i szybszy klirens. Główną drogą eliminacji lidokainy i prylokainy z ustroju stanowi metabolizm wątrobowy, a metabolity są wydalane z moczem. Jednak, tempo metabolizmu i eliminacji leków miejscowo znieczulających po miejscowym zastosowaniu produktu Denela są zależne od tempa wchłaniania. Dlatego zmniejszenie klirensu, jak to ma miejsce u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ma jedynie ograniczony wpływ na stężenia tych anestetyków w osoczu po zastosowaniu pojedynczej dawki produktu Denela oraz po powtarzającym zastosowaniu dawek pojedynczych raz na dobę w krótkim okresie (do 10 dni).

Objawy toksyczności anestetyków miejscowych stają się coraz bardziej widoczne po wzrastających stężeniach w osoczu od 5 do 10 µg/ml którejkolwiek z substancji czynnych. Należy zakładać, że toksyczność lidokainy oraz prylokainy podlegają sumowaniu.

Skóra nieuszkodzona

Po zastosowaniu preparatu na uda u dorosłych (60 g kremu i 400 cm² przez 3 godziny) zakres absorpcji lidokainy i prylokainy wynosił około 5%. Maksymalne stężenia w osoczu (średnio 0,12 i 0,07 µg/ml) występowały około 2-6 godzin po aplikacji.

Po zastosowaniu na twarz zakres absorpcji układowej wynosił około 10% (10 g i 100 cm² przez 2 godziny). Maksymalne poziomy stężenia w osoczu (średnio 0,16 i 0,06 µg/ml) występowały po około 1,5-3 godz.

W badaniach u dorosłych pacjentów, u których wykonywano przeszczep skóry pośredniej grubości zastosowanie kremu przez okres do 7 godzin 40 minut na udo lub górną część ramienia na powierzchnię do 1500 cm² skutkowało maksymalnymi stężeniami w osoczu nie przekraczającymi 1,1 µg/ml w przypadku lidokainy oraz 0,2 µg/ml w przypadku prylokainy.

Błona śluzowa narządów płciowych

Po zastosowaniu 10 g kremu z lidokainą i prylokainą na błonę śluzową pochwy przez 10 minut maksymalne stężenie lidokainy i prylokainy w osoczu (odpowiednio - średnio 0,18 mikrogramów/ml i 0,15 mikrogramów/ml) występowało po 20-45 minutach.

Owrzodzenia kończyn dolnych

Po jednorazowym zastosowaniu 5 do 10 g lidokainy i prylokainy na owrzodzenia kończyn dolnych na powierzchnię do 64 cm² przez 30 minut, maksymalne stężenia w osoczu w przypadku lidokainy (w zakresie 0,05-0,25 µg/ml, jeden wynik 0,84 µg/ml) i w przypadku prylokainy (0,02-0,08 µg/ml) były osiągnięte po 1 do 2,5 godzinach od zastosowania.

Po zastosowaniu lidokainy i prylokainy przez 24 godziny na owrzodzenia kończyn dolnych o powierzchni 50-100 cm² maksymalne stężenia w osoczu w przypadku lidokainy (0,19-0,71 µg/ml) i w przypadku prylokainy (0,06-0,28 µg/ml) były zwykle osiągnięte po 2 do 4 godzinach od zastosowania.

Po powtarzanym stosowaniu 2-10 g lidokainy i prylokainy na owrzodzenia kończyn dolnych o powierzchni do 62 cm² przez 30-60 minut 3-7 razy w tygodniu i do 15 dawek w okresie jednego miesiąca, nie stwierdzono wyraźnej kumulacji w osoczu lidokainy i jej metabolitów monoglicynoksylicydu oraz 2,6-ksylidyny lub prylokainy i jej metabolitu orto-toluidyny. Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu lidokainy, monoglicynoksylicydu oraz 2,6-ksylidyny wynosiły odpowiednio 0,41; 0,03 oraz 0,01 µg/ml. Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu prylokainy i orto-toluidyny wynosiły odpowiednio 0,08 µg/ml oraz 0,01 µg/ml.

Po powtarzanym stosowaniu 10 g lidokainy i prylokainy na przewlekłe owrzodzenia kończyn dolnych o powierzchni 62-160 cm² przez 60 minut raz na dobę w 10 kolejnych dniach średnie maksymalne stężenie w osoczu lidokainy i prylokainy łącznie wynosiło 0,6 µg/ml. Maksymalne stężenie nie zależało od wieku pacjenta, lecz jest istotnie ($p < 0,01$) zależne od wielkości powierzchni owrzodzenia. Zwiększenie powierzchni owrzodzenia o 1 cm² skutkuje zwiększeniem C_{max} sumarycznego stężenia lidokainy i prylokainy o 7,2 ng/ml. Suma maksymalnych stężeń w osoczu lidokainy i prylokainy jest mniejsza niż jedna trzecia stężenia, z którym związane jest występowanie reakcji toksycznych, bez widocznej kumulacji w okresie 10 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

Zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów młodszych stężenia w osoczu lidokainy i prylokainy po zastosowaniu kremu zawierającego lidokainę i prylokainę na nieuszkodzoną skórę są bardzo małe i znacznie poniżej poziomów potencjalnie toksycznych.

Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenia w osoczu lidokainy i prylokainy po zastosowaniu lidokainy i prylokainy u dzieci i młodzieży w różnym wieku były również na poziomie niższym niż powodujący potencjalnie skutki toksyczne. Patrz Tabela 4.

Tabela 4. Stężenia w osoczu lidokainy i prylokainy u dzieci w grupach wiekowych od 0 miesięcy do 8 lat

Wiek	Zastosowana ilość kremu	Czasu pozostawienia kremu na skórze	Stężenie w osoczu [ng/ml]	
			Lidokaina	Prylokaina
0 - 3 miesięcy	1 g/10 cm ²	1 godzina	135	107
3 - 12 miesięcy	2 g/16 cm ²	4 godziny	155	131

2 - 3 lata	10 g/100 cm ²	2 godziny	315	215
6 - 8 lat	10 - 16 g/100-160 cm ² (1 g/ 10 cm ²)	2 godziny	299	110

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach działanie toksyczne odnotowane po zastosowaniu dużych dawek lidokainy lub prylokainy, każdej z osobna lub łącznie, obejmowały objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia. Po zastosowaniu lidokainy i prylokainy jednocześnie obserwowano sumowanie się skutków obu leków, lecz bez oznak synergizmu lub nieoczekiwanych objawów toksyczności. Obie substancje czynne charakteryzują się małą toksycznością ostrą po przyjęciu doustnym, co gwarantuje dobry margines bezpieczeństwa w sytuacji przypadkowego połknięcia. W badaniach dotyczących wpływu lidokainy i prylokainy na rozród stwierdzono występowanie działań embriotoksycznych lub fetotoksycznych lidokainy z zastosowaniem dawek 25 mg/kg mc. podskórnie u królika, a w przypadku prylokainy od dawek 100 mg/kg mc. domięśniowo u szczura. Po stosowaniu dawek poniżej zakresu toksyczności dla samicy ciężarnej u szczura lidokaina nie wywiera żadnego wpływu na pourodzeniowy rozwój potomstwa. Nie obserwowano zaburzenia płodności samców lub samic szczurów po zastosowaniu lidokainy lub prylokainy. Lidokaina przenika przez barierę łożyskową drogą prostej dyfuzji. Proporcja ekspozycji zarodka i płodu na lidokainę względem jej stężenia w surowicy matki mieści się w zakresie od 0,4 do 1,3.

W badaniach nad genotoksycznością wykonanych zarówno in vitro, jak i in vivo nie stwierdzono potencjalnego działania genotoksycznego żadnego z tych miejscowych anestetyków. Ze względu na rodzaj wskazań do stosowania i czas stosowania produktu u pacjentów nie wykonywano badań dotyczących rakotwórczości lidokainy i prylokainy.

Metabolit lidokainy, 2,6-dimetyloanilina, a także metabolit prylokainy, σ -toluidyna, wykazywały oznaki działania genotoksycznego. W przedklinicznych badaniach toksykologicznych służących ocenie przewlekłej ekspozycji wykazano, że te metabolity mają właściwości rakotwórcze. Ocena ryzyka obejmująca porównanie obliczonych maksymalnych ekspozycji u ludzi w związku z okresowym stosowaniem lidokainy i prylokainy z ekspozycją stosowaną w badaniach nieklinicznych wskazuje na szeroki margines bezpieczeństwa w zastosowaniach klinicznych.

Badania tolerancji miejscowej z zastosowaniem mieszaniny 1:1 (w/w) lidokainy i prylokainy w postaci emulsji, kremu lub żelu wskazują, że te postaci farmaceutyczne są dobrze tolerowane po stosowaniu na nieuszkodzoną skórę i błony śluzowe.

Reakcję w postaci znacznego podrażnienia obserwowano po jednorazowym podaniu do oka emulsji lidokainy i prylokainy 1:1 50 mg/g w badaniu na zwierzętach. Jest to takie samo stężenie anestetyków miejscowych i podobna postać farmaceutyczna jak w przypadku produktu Denela. Na taką reakcję oka mogło mieć wpływ wysokie pH postaci emulsji (wynoszące w przybliżeniu 9), lecz jest prawdopodobnie częściowo również wynikiem właściwości drażniących samych anestetyków miejscowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogololiglicerolu hydroksystearynian (oksyetylenowany olej rycynowy uwodorniony)
 KARBOMER
 Sodu wodorotlenek
 Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu tuby: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe aluminiowe tuby do wyciskania pokryte od wewnątrz lakierem epoksydowo-fenylowym z białą zakrętką z polipropylenu.

Opakowania 5 g:

- 5 tub po 5 g kremu z 12 opatrunkami okluzyjnymi – nazywane także „opakowaniem do premedykacji”
- Tuba po 5 g z 2 opatrunkami okluzyjnymi
- Tuba po 5 g

Opakowania 30 g:

- Tuba po 30 g z drewnianą łopatką

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy przedsięwziąć przed kontaktem z produktem leczniczym

Osoby, które często nakładają lub usuwają krem z ciała pacjenta powinny upewnić się, że skutecznie unikają kontaktu z kremem w celu zapobieżenia rozwojowi nadwrażliwości.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22341

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

09.03.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06.12.2017