

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EMLA PLASTER, 25 mg + 25 mg, plaster leczniczy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden plaster leczniczy o powierzchni około 10 cm², zawiera 25 mg lidokainy (*Lidocainum*) i 25 mg prylokainy (*Prilocainum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: makroglicerolu hydroksystearynian.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Plaster leczniczy.

Plaster leczniczy EMLA PLASTER składa się z części naklejanej na skórę i folii ochronnej. Część naklejana na skórę ma barwę jasnobeżową. Na środku plastra znajduje się okrągły, biały krążek z celulozy nasączony 1 g emulsji zawierającej substancje czynne i pomocnicze. Pozostała część plastra jest pokryta klejem akrylowym. Powierzchnia kontaktowa krążka nasyconego produktu EMLA PLASTER wynosi około 10 cm². Emulsja EMLA PLASTER powstała przez zawieszenie substancji oleistej w wodzie. Faza oleista składa się z eutektycznej mieszaniny form zasadowych lidokainy oraz prylokainy w stosunku 1:1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt EMLA PLASTER jest wskazany do stosowania:

- W celu miejscowego znieczulenia skóry:
 - przed nakłuciem i cewnikowaniem żył, pobieraniem krwi do badań;
 - przed powierzchownymi zabiegami chirurgicznymi (w obrębie skóry);

u osób dorosłych, a także u dzieci i młodzieży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Szczegóły dotyczące wskazań czy procedur stosowania produktu leczniczego wraz z dawkowaniem i czasem stosowania podano w tabelach 1 i 2.

W celu uzyskania dalszych wskazówek dotyczących właściwego zastosowania tych procedur należy zapoznać się z częścią *Sposób podawania*.

Tabela 1. Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Wskazanie/zabieg (procedura)	Dawkowanie i czas stosowania
Skóra	
Niewielkie zabiegi, np. nakłucie żyły lub leczenie chirurgiczne niedużych zmian.	1 lub więcej plastrów stosuje się na wybrane obszary skóry przez okres 1-5 godzin ¹⁾ .

¹⁾ Po dłuższym czasie stosowania plastra stopień znieczulenia ulega zmniejszeniu.

Dzieci i młodzież

Tabela 2. Dzieci w wieku od 0 do 11 lat

Grupa wiekowa	Zabieg (procedura)	Dawkowanie i czas stosowania
	Drobne zabiegi i procedury, np. nakłucie żyły lub leczenie chirurgiczne niedużych zmian.	1 lub więcej plastrów przez jedną godzinę (patrz informacje szczegółowe poniżej).
Noworodki i niemowlęta w wieku 0-2 miesiące ^{1) 2) 3) 7)}		Nie więcej niż 1 plaster przez jedną godzinę. ⁴⁾
Niemowlęta w wieku 3-11 miesięcy ^{1) 2) 7)}		Do 2 plastrów przez jedną godzinę ⁵⁾
Małe dzieci w wieku 1-5 lat		Do 10 plastrów przez 1-5 godzin ⁶⁾
Dzieci w wieku 6-11 lat		Do 20 plastrów przez 1-5 godzin ⁶⁾
Dzieci i młodzież z atopowym zapaleniem skóry	Przed usunięciem zmian mięczakowych	Czas stosowania: 30 minut

¹⁾ U noworodków urodzonych o czasie oraz u niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy, w każdym dowolnym okresie 24-godzinnym należy podać tylko jedną pojedynczą dawkę. U dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych, w każdym dowolnym okresie 24-godzinnym należy podać maksymalnie 2 dawki, w odstępie co najmniej 12 godzin; patrz punkty 4.4 oraz 4.8.

²⁾ Ze względów bezpieczeństwa produkt EMLA PASTER nie powinien być stosowany u niemowląt w wieku do 12 miesięcy, leczonych produktami indukującymi powstawanie methemoglobiny, patrz punkty 4.4 oraz 4.8.

³⁾ Ze względów bezpieczeństwa produktu EMLA PASTER nie należy stosować u dzieci w wieku ciążowym poniżej 37 tygodni, patrz punkt 4.4.

⁴⁾ Nie udokumentowano stosowania przez dłużej niż 1 godzinę.

⁵⁾ Nie obserwowano klinicznie istotnego zwiększenia frakcji methemoglobiny stosując 2 g produktu EMLA w kremie przez czas do 4 godzin na powierzchni 16 cm².

⁶⁾ Po dłuższym czasie stosowania stopień znieczulenia zmniejsza się.

⁷⁾ Rozmiar plastra czyni go mniej odpowiednim do stosowania na pewnych częściach ciała noworodków i niemowląt.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna redukcja dawki (patrz punkty 5.1 oraz 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Redukcja dawki jednorazowej nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Redukcja dawki nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

Po oddzieleniu warstwy ochronnej i umieszczeniu plastra na skórze, plaster należy docisnąć do skóry tylko na jego krawędziach. Nie należy uciskać środkowej części plastra. Uciśnięcie może spowodować rozprzestrzenienie się emulsji produktu EMLA PASTER pod warstwą przylepną i zmniejszyć przylepność plastra.

Produkt EMLA PASTER należy zastosować co najmniej 1 godzinę przed zabiegiem.

Jeżeli to konieczne, przed zastosowaniem plastra należy wygolić owłosienie w miejscu przyklejenia plastra. Plastra nie wolno przecinać lub dzielić na mniejsze fragmenty.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z dziedzicznym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej oraz samoistną methemoglobinemią są bardziej podatni na występowanie objawów methemoglobinemii indukowanej przez substancję czynną produktu. 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.

Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących wchłaniania, produktu EMLA PASTER nie należy stosować na otwarte rany.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu EMLA PASTER u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Wystarczający może być krótszy czas stosowania plastra, wynoszący 15 do 30 minut (patrz punkt 5.1). U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry czas stosowania dłuższy niż 30 minut może skutkować częstszym występowaniem miejscowych reakcji naczyniowych, szczególnie zaczerwienieniem miejsca aplikacji a w niektórych przypadkach powstawaniem wybroczyn i plamicy (patrz punkt 4.8). Przed usunięciem zmian mięczakowych u dzieci z atopowym zapaleniem skóry zaleca się zastosowanie plastra przez 30 minut.

Podczas stosowania produktu EMLA PASTER w okolicy oczu należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ może on powodować podrażnienie oczu. Również utrata odruchów obronnych może ułatwić podrażnienie rogówki i potencjalne jej uszkodzenie (zadrapanie). W razie kontaktu plastra z okiem należy natychmiast przemyć oko wodą lub roztworem chlorku sodu oraz chronić do czasu powrotu czucia.

Lidokaina i prylokaina w stężeniu większym niż 0,5%-2% wykazują działanie bakteriobójcze i przeciwwirusowe. Z tego względu, mimo że wyniki jednego badania klinicznego sugerują, że na odpowiedź na szczepienie, ocenianą na podstawie wielkości bąbla skórniego, nie ma wpływu użycie produktu EMLA PASTER przed szczepieniem BCG, zalecane jest monitorowanie wyników śródskórnych iniekcji żywych szczepionek.

Produkt EMLA PASTER zawiera makroglicerolu hydroksystearynian, który może powodować reakcje skórne.

Dzieci i młodzież

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

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

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

Produktu EMLA PASTER nie należy stosować:

- U noworodków lub niemowląt w wieku do 12 miesięcy leczonych jednocześnie produktami indukującymi powstawanie methemoglobiny.

- U noworodków urodzonych przedwcześnie w wieku ciążowym poniżej 37 tygodni, ponieważ występuje u nich ryzyko zwiększenia stężenia methemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prylokaina w dużych dawkach może powodować zwiększenie stężenia frakcji methemoglobiny, szczególnie w połączeniu ze stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi indukującymi powstawanie methemoglobiny (np. sulfonamidami, nitrofurantoiną, fenytoiną, fenobarbitem). Podane przykłady nie stanowią pełnej listy takich produktów.

Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek produktu EMLA PLASTER należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia dodatkowych oznak toksyczności ogólnoustrojowej u pacjentów przyjmujących inne leki miejscowo znieczulające lub produkty lecznicze strukturalnie spokrewnione z anestetykami miejscowymi, ponieważ działania toksyczne tych leków mogą się sumować.

Produkty lecznicze, które zmniejszają klirens lidokainy (np. cymetydyna lub leki beta-aderenolityczne) mogą prowadzić do potencjalnie toksycznych stężeń lidokainy w osoczu, gdy lidokaina jest podawana w dużych dawkach powtarzanych w długim okresie. Takie interakcje nie powinny zatem być istotne klinicznie po krótkotrwałym stosowaniu lidokainy (np. produktem EMLA PLASTER) w zalecanych dawkach.

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu EMLA PLASTER u kobiet w ciąży należy podejmować z ostrożnością ze względu na niewystarczającą ilość danych dostępnych na temat stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży, chociaż podczas stosowania miejscowego jest on w małym stopniu wchłaniany ogólnoustrojowo. Jednakże, wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na jakikolwiek bezpośredni lub pośredni negatywny wpływ produktu leczniczego na ciążę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy potomstwa. Wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję stosując podskórnie lub domięśniowo duże dawki lidokainy lub prylokainy, znacznie przewyższające ekspozycję na produkt leczniczy podczas stosowania miejscowego na skórę (patrz punkt 5.3).

Lidokaina i prylokaina przenikają przez barierę łożyskową i mogą ulegać wchłanianiu przez tkanki płodu. Rozsądnym i uzasadnionym jest przyjęcie założenia, że lidokaina i prylokaina były dotąd stosowane u wielu kobiet w ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym. Jak dotąd nie zgłaszano żadnych konkretnych zaburzeń rozrodu, np. zwiększonej częstości występowania wad i zaburzeń rozwojowych lub innych bezpośrednich lub pośrednich oddziaływań szkodliwych względem płodu.

Karmienie piersią

Lidokaina oraz, zapewne również, prylokaina są wydzielane do mleka kobiety, lecz w ilościach tak małych, że zasadniczo nie ma ryzyka zagrożenia dla dziecka podczas stosowania produktu w dawkach terapeutycznych. Produkt EMLA PLASTER może być stosowany w okresie karmienia piersią, jeżeli jest to klinicznie wskazane.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt EMLA PLASTER podczas stosowania w zalecanych dawkach nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 (ang. *Adverse Drug Reactions - ADRs*) związanych ze stosowaniem produktu EMLA PLASTER podano w tabeli poniżej. Zestawienie to jest oparte na zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstości występowania działań niepożądanych są podane według klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA oraz z użyciem preferowanego nazewnictwa.

W każdej klasie układów 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
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia oka			Podrażnienie rogówki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Plamica, wybroczyny (szczególnie po dłuższym czasie stosowania u dzieci z atopowym zapaleniem skóry lub mięczakiem zakaźnym)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu podania Obrzęk w miejscu podania Bładość w miejscu podania	Uczucie pieczenia Świąd w miejscu podania Odczucie ciepła w miejscu podania	

Dzieci i młodzież

Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych są podobne w grupie wiekowej osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży, z wyjątkiem methemoglobinemii, która jest obserwowana częściej, często w związku z przedawkowaniem (patrz punkt 4.9), u noworodków i niemowląt w wieku 0 do 12 miesięcy.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można także zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki klinicznie istotnej methemoglobinemii. Prylokaina w dużych dawkach może powodować zwiększenie stężenia frakcji methemoglobiny, szczególnie u osób podatnych (patrz punkt 4.4), podczas zbyt częstego stosowania u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 12 miesiąca życia (patrz punkt 4.2) oraz w połączeniu ze stosowaniem jednocześnie produktów leczniczych indukujących powstawanie methemoglobiny (np. sulfonamidów, nitrofurantoiny, fenytoiny oraz fenobarbitalu). Należy wziąć pod uwagę, że przy zwiększonej frakcji methemoglobiny odczyty z pulsooksymetru 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 istotną methemoglobinemię należy leczyć z zastosowaniem powolnej iniekcji dożyłnej błękitu metylenowego (patrz również punkt 4.4).

W razie wystąpienia innych ogólnoustrojowych objawów toksyczności, spodziewane objawy powinny być podobnej natury jak obserwowane po podaniu anestetyków miejscowych innymi drogami podania. Toksyczne oddziaływanie leku miejscowo znieczulającego manifestuje się objawami pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz, w ciężkich przypadkach, zahamowaniem ośrodkowego układu nerwowego i czynności układu krążenia. Ciężkie objawy neurologiczne (drgawki, zahamowanie OUN) muszą być leczone objawowo poprzez stosowanie oddechu wspomaganego oraz podawanie leków przeciwdrgawkowych; w odniesieniu do objawów ze strony układu krążenia należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania resuscytacyjnego.

Ze względu na to, że wchłanianie leku z powierzchni nieuszkodzonej skóry jest powolne, pacjent z oznakami toksyczności powinien pozostawać pod obserwacją przez kilka godzin po zastosowaniu leczenia doraźnego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki znieczulające miejscowo; amidy.
Kod ATC: N01B B20.

Mechanizm działania

Produkt EMLA PLASTER zapewnia znieczulenie skóry poprzez uwalnianie lidokainy i prylokainy 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 produktu leczniczego oraz jego dawki.

Skóra

Produkt EMLA PLASTER stosuje się na nieuszkodzoną skórę. 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 produktu leczniczego w zakresie od 1 do 2 godzin w przypadku większości części ciała, z wyjątkiem skóry twarzy. 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. Czas trwania znieczulenia po zastosowaniu produktu EMLA PLASTER przez 1 do 2 godzin wynosi co najmniej 2 godziny od zdjęcia opatrunku, z wyjątkiem twarzy, gdzie czas trwania znieczulenia jest krótszy. Produkt EMLA PLASTER 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 produktu EMLA PLASTER 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 EMLA PLASTER powoduje dwufazową odpowiedź naczyniową, która obejmuje początkowe zwężenie naczyń, po którym następuje rozszerzenie naczyń w miejscu zastosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.8). Niezależnie od odpowiedzi naczyniowej, produkt EMLA PLASTER ułatwia procedurę nakłucia żyły w porównaniu z placebo. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się podobną, lecz bardziej krótkotrwałą reakcję, z pojawianiem się zaczerwienienia po 30-60 minutach, co wskazuje na szybsze wchłanianie produktu przez skórę (patrz punkt 4.4). Produkt EMLA PLASTER może powodować przemijające zwiększenie grubości skóry, częściowo spowodowane uwodnieniem skóry pod plastrem. Grubość skóry zmniejsza się następnie w okresie 15 minut kontaktu skóry z powietrzem.

Głębokość (stopień) 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 EMLA PLASTER.

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 podskórnie i domięśniowo, nakłucie lędźwiowe), leczeniem laserowym zmian naczyniowych, a także z procedurą łyżeczki zmian mięczakowych (mięczak zakaźny). Produkt EMLA PLASTER zmniejsza ból związany zarówno z wprowadzaniem igły jak i z iniekcją szczepionek. Skuteczność analgetyczna zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu zastosowania plastra w zakresie od 15 do 90 minut w przypadku skóry niezmiętej, lecz w przypadku zmian naczyniowych skóry nie wykazano, aby zastosowanie produktu przez 90 minut skutkowało lepszym znieczuleniem niż stosując przez 60 minut. Nie stwierdzono przewagi produktu EMLA PLASTER nad placebo w odniesieniu do znieczulenia przed krioterapią brodawek pospolitych (kurzajek) przy użyciu ciekłego azotu.

W jedenastu badaniach klinicznych u noworodków i niemowląt wykazano, że maksymalne stężenia methemoglobiny występujące po około 8 godzinach od zastosowania produktu EMLA PLASTER na powierzchnię skóry, są klinicznie nieistotne przy stosowaniu zalecanych dawek i powracają do prawidłowego poziomu po około 12-13 godzinach. Powstawanie methemoglobiny jest związane z kumulacją prylokainy wchłanianej przez skórę i może dlatego nasilać się przy dłuższym czasie stosowania produktu EMLA PLASTER.

Stosowanie produktu EMLA PLASTER 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

Wchłanianie ogólnoustrojowe lidokainy i prylokainy z produktu EMLA PLASTER zależy od zastosowanej dawki, powierzchni skóry, na którą zastosowano produkt oraz czasu kontaktu ze skórą. Dodatkowymi czynnikami są grubość skóry (która jest różna w różnych częściach ciała), a także inne warunki, takie jak choroby skóry oraz obecność owłosienia lub stopień wygolienia. Stężenia w osoczu po zastosowaniu produktu EMLA PLASTER są 20-60% mniejsze w przypadku prylokainy niż w przypadku lidokainy ze względu na większą objętość dystrybucji i szybszy klirens. Główną drogę eliminacji lidokainy i prylokainy z ustroju stanowi metabolizm wątrobowy a metabolity są wydalane z moczem. Jednakże, tempo metabolizmu i eliminacji leków miejscowo znieczulających po miejscowym zastosowaniu produktu EMLA PLASTER 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 EMLA PLASTER oraz po powtarzanym zastosowaniu dawek pojedynczych raz na dobę w krótkim okresie (do 10 dni).

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

Nieuszkodzona skóra

Dostępne dane farmakokinetyczne odnoszą się do stosowania produktu EMLA w kremie 5% na skórę nieuszkodzoną.

Po zastosowaniu na udo u pacjentów dorosłych (60 g kremu/400 cm² przez 3 godziny), stopień wchłaniania lidokainy i prylokainy wynosił w przybliżeniu 5%. Maksymalne stężenia w osoczu (średnio 0,12 oraz 0,07 µg/ml) były osiągnięte po około 2-6 godzinach od zastosowania.

Stopień wchłaniania ogólnoustrojowego wynosił w przybliżeniu 10% po zastosowaniu kremu na skórę twarzy (10 g/100 cm² przez 2 godziny). Maksymalne stężenia w osoczu (średnio 0,16 oraz 0,06 µg/ml) były osiągnięte po około 1,5-3 godzinach od zastosowania.

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 produktu EMLA PLASTER na nieuszkodzoną skórę są bardzo małe i znacznie poniżej stężeń potencjalnie toksycznych. Po powtarzanym stosowaniu produktu EMLA PLASTER codziennie przez 10 kolejnych dni maksymalne stężenie w osoczu nie zależy od wieku pacjenta, lecz jest istotnie ($p < 0.01$) związane z wielkością powierzchni, na którą zastosowano produkt.

Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenia w osoczu lidokainy i prylokainy po zastosowaniu produktu EMLA w kremie u dzieci i młodzieży w różnym wieku były również na poziomie mniejszym niż powodujący potencjalnie działania 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	Czas stosowania kremu na skórze	Stężenie w osoczu [ng/ml]	
			lidokaina	prylokaina
0-3 miesiące	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, obejmowało objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia. Po zastosowaniu lidokainy i prylokainy jednocześnie obserwowano sumowanie się działań obu leków, lecz bez oznak synergizmu lub nieoczekiwanych objawów toksyczności. Zarówno lidokaina, jak i prylokaina charakteryzują się małą toksycznością po doustnym podaniu jednorazowym, co gwarantuje dobry margines bezpieczeństwa w sytuacji przypadkowego połknięcia. W badaniach dotyczących wpływu lidokainy i prylokainy na rozród nie obserwowano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem którejkolwiek z obydwu substancji oddzielnie lub w skojarzeniu w dawkach istotnych klinicznie. W badaniach dotyczących wpływu lidokainy i prylokainy na reprodukcję stwierdzono występowanie działań embriotoksycznych lub fetotoksycznych lidokainy z zastosowaniem dawek 25 mg/kg podskórnie u królika, a wodonercze płodu w przypadku prylokainy od dawek 100 mg/kg domięśniowo u szczura. Po stosowaniu dawek poniżej zakresu toksyczności dla samicy ciężarnej u szczura lidokaina lub prylokaina nie wywiera żadnego wpływu na pourodzeniowy rozwój potomstwa. Nie obserwowano zaburzenia płodności samców lub samic szczurów pod wpływem stosowania 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 dotyczących genotoksyczności wykonanych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie stwierdzono potencjalnego działania genotoksycznego żadnego z tych anestetyków, tj. lidokainy i prylokainy. 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 przerywanym 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 (wagowo) 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 EMLA PLASTER. 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.

Badania przedkliniczne materiału samoprzylepnego zastosowanego w plastrach nie wykazały żadnego zagrożenia dla bezpieczeństwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol glicerolu hydroksystearynian, karboksypolimetylen (Carbopol 974P), sodu wodorotlenek do uzyskania pH od 8,7 do 9,7, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 plastry, zabezpieczone z jednej strony folią aluminiową, w tekturowym pudełku.

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

Instrukcja stosowania produktu EMLA PLASTER w postaci plastra znajduje się w każdym opakowaniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8104

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 lutego 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO