

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EMLA, 25 mg/g + 25 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 25 mg lidokainy i 25 mg prylokainy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: makroglicerolu hydroksystearynian 19 mg/g (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Biały, jednorodny krem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy EMLA 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 dorosłych, a także u dzieci i młodzieży.
- W celu miejscowego znieczulenia błony śluzowej narządów płciowych np. przed powierzchownymi zabiegami chirurgicznymi lub znieczuleniem nasiękowym; u dorosłych oraz u młodzieży w wieku 12 lat i starszych.
- W celu miejscowego znieczulenia owrzodzeń kończyn dolnych dla ułatwienia mechanicznego oczyszczenia lub opracowania chirurgicznego rany; wyłącznie u dorosłych.

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 oraz młodzież w wieku 12 lat i starszych

Wskazanie/zabieg (procedura)	Dawkowanie i czas stosowania
Skóra	
Niewielkie zabiegi, np. nakłucie żyły lub leczenie chirurgiczne niedużych zmian.	Dawka: 2 g (około połowa tubki 5 g) lub około 1,5 g/10 cm ² przez 1 do 5 godzin ¹⁾
Zabiegi na świeżoogolonej 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, a nie dłużej niż przez 5 godzin ¹⁾ .
Zabiegi na skórze większych obszarów ciała w warunkach szpitalnych, np. pobieranie przeszczepu skórnej grubości.	Dawka: w przybliżeniu 1,5-2 g/10 cm ² przez 2 do 5 godzin ¹⁾ .
Skóra męskich narządów płciowych Przed iniekcją środków miejscowo znieczulających.	Dawka: 1 g/10 cm ² przez 15 minut
Skóra żeńskich narządów płciowych Przed iniekcją środków miejscowo znieczulających ²⁾ .	Dawka: 1-2 g/10 cm ² przez 60 minut
Śluzówka narządów płciowych	
Chirurgiczne leczenie zlokalizowanych zmian, np. wycięcie kłykcin kończystych oraz przed iniekcją leków miejscowo znieczulających.	Dawka: około 5-10 g kremu 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	
<u>Tylko u dorosłych</u> Mechaniczne czyszczenie lub opracowanie chirurgiczne rany.	Dawka: około 1-2 g/10 cm ² do dawki maksymalnej 10 g na owrodzenie(a) kończyn dolnych ^{3) 5)} . Czas stosowania: 30-60 minut.

¹⁾ Po dłuższym czasie stosowania stopień znieczulenia zmniejsza się.

²⁾ W razie stosowania na skórę narządów płciowych żeńskich jedynie produktu leczniczego EMLA przez 60 lub 90 minut, nie jest zapewnione wystarczające znieczulenie do leczenia kłykcin kończystych metodą termokauteryzacji lub diatermii.

³⁾ Stężenia w osoczu u pacjentów leczonych dawkami większymi niż 10 g nie zostały określone, (patrz również punkt 5.2)

⁴⁾ U pacjentów w młodym wieku o masie ciała poniżej 20 kg maksymalna dawka produktu leczniczego EMLA przy stosowaniu na śluzówkę narządów płciowych powinna zostać proporcjonalnie zmniejszona.

⁵⁾ Produkt leczniczy EMLA był stosowany do leczenia owrodzeń 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 0 do 11 lat

Grupa wiekowa	Zabieg / procedura	Dawkowanie i czas stosowania
	Drobne zabiegi i procedury, np. nakłucie żyły lub leczenie chirurgiczne niedużych zmian	Dawka: około 1 g/10 cm ² przez jedną godzinę (szczegóły – patrz poniżej)
Noworodki i niemowlęta w wieku 0-2 miesiące ^{1) 2) 3)}		Do 1 g oraz do 10 cm ² przez jedną godzinę ⁴⁾
Niemowlęta w wieku 3-11 miesięcy ^{1) 2)}		Do 2 g oraz do 20 cm ² przez jedną godzinę ⁵⁾

Grupa wiekowa	Zabieg / procedura	Dawkowanie i czas stosowania
Małe dzieci w wieku 1-5 lat		Do 10 g oraz do 100 cm ² przez 1-5 godzin ⁶⁾
Dzieci w wieku 6-11 lat		Do 20 g oraz do 200 cm ² 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 leczniczy EMLA 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 leczniczego EMLA 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 stężenia methemoglobiny stosując produkt przez czas do 4 godzin na powierzchni 16 cm².

⁶⁾ Po dłuższym czasie stosowania stopień znieczulenia zmniejsza się.

Bezpieczeństwo oraz skuteczność produktu leczniczego EMLA podczas jego stosowania na skórę i śluzówkę narządów płciowych nie zostały określone u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Dostępne dane dotyczące dzieci i młodzieży nie wykazują skuteczności produktu wystarczającej do znieczulenia przed zabiegiem obrzezania.

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.

Otwór w membranie ochronnej tubki wykonuje się za pomocą nakrętki tubki.

Pasek długości 3,5 cm wyciśnięty z tubki zawierającej 30 g zawiera jeden gram produktu leczniczego EMLA. 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 – wtedy 1 ml = 1 g.

Na skórę, w tym skórę w obrębie narządów płciowych, należy nałożyć grubą warstwę produktu leczniczego EMLA, a następnie pokryć to miejsce opatrunkiem okluzyjnym. W celu zastosowania produktu leczniczego na większe obszary, takie jak pęknięcie skóry po przeszczepie, należy zastosować bandaż elastyczny na wierzch opatrunku okluzyjnego, aby uzyskać równomierne podanie produktu leczniczego oraz ochronę obszaru poddawanego znieczuleniu. W przypadku atopowego zapalenia skóry czas stosowania kremu powinien zostać skrócony.

W przypadku procedur w obrębie błony śluzowej narządów płciowych nie ma potrzeby użycia opatrunku okluzyjnego. Procedurę medyczną należy rozpocząć niezwłocznie po usunięciu kremu.

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

Podczas stosowania na owrzodzenia kończyn dolnych tubka produktu leczniczego EMLA jest traktowana jako produkt jednorazowego użytku. Tubkę z pozostałą niewykorzystaną ilością kremu należy wyrzucić po każdorazowym zastosowaniu kremu u pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lidokainę i (lub) prylokainę lub na inne leki miejscowo znieczulające o budowie amidowej albo 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 leczniczego EMLA nie należy stosować na otwarte rany (z wyjątkiem owrzodzeń kończyn dolnych).

Ze względu na potencjalnie zwiększone wchłanianie z powierzchni skóry świeżo ogolonej ważne jest, aby przestrzegać zalecanego dawkowania, obszaru stosowania oraz czasu ekspozycji (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego EMLA u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Wystarczający może być krótszy czas stosowania kremu, wynoszący 15 do 30 minut (patrz punkt 5.1). U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry czas stosowania kremu 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 kremu przez 30 minut.

Podczas stosowania produktu leczniczego EMLA w okolicy oczu należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ może on powodować podrażnienie oczu i oparzenia chemiczne oczu (patrz punkt 4.8). Również utrata odruchów obronnych może ułatwić podrażnienie rogówki i potencjalne jej uszkodzenie (zadrapanie). W razie kontaktu kremu z okiem należy natychmiast przemyć oko wodą lub roztworem chlorku sodu oraz chronić do czasu powrotu czucia.

W przypadku stosowania produktu leczniczego EMLA u dzieci na dowolnej części ciała, należy uważnie obserwować dzieci, aby zapobiec przypadkowemu wprowadzeniu przez dziecko produktu leczniczego EMLA do oczu.

Produktu leczniczego EMLA nie należy stosować na uszkodzoną błonę bębenkową. Badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że produkt leczniczy EMLA ma działanie ototoksyczne, gdy dostanie się do ucha środkowego. Jednakże, nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u zwierząt z niezmienną błoną bębenkową, u których stosowano produkt leczniczy EMLA w kanale słuchowym zewnętrznym.

Pacjenci przyjmujący leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron), u których stosowany jest produkt leczniczy EMLA, powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją i należy u nich rozważyć monitorowanie zapisu EKG, gdyż wpływ na serce może się sumować.

Lidokaina i prylokaina w stężeniu większym niż 0,5%-2% wykazują działanie bakteriostatyczne 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 leczniczego EMLA przed szczepieniem BCG, zalecane jest monitorowanie wyników śródskórnych iniekcji żywych szczepionek.

Produkt leczniczy EMLA zawiera hydroksystearynian makroglicerolu, który może powodować odczyny skórne.

Dzieci i młodzież

W badaniach nie udało się wykazać skuteczności produktu leczniczego EMLA w znieczuleniu do nakłucia pięty u noworodków.

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego EMLA 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 jednocześnie produktami leczniczymi indukującymi powstawanie methemoglobiny (np. sulfonamidami, nitrofurantoiną, fenytoiną, fenobarbitalem). Podane przykłady nie stanowią pełnej listy takich produktów.

Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek produktu leczniczego EMLA 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.

Nie przeprowadzono swoistych badania interakcji lidokainy/prylokainy z lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaron), jednak podczas jednoczesnego stosowania obu leków należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

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.

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Choć podczas stosowania miejscowego produktu leczniczego jest w małym stopniu wchłaniany ogólnoustrojowo, stosowanie produktu leczniczego EMLA 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 (płodność) stosując podskórną lub domięśniową 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 rozrodo, 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 leczniczych. Produkt leczniczy EMLA 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

Podczas stosowania w zalecanych dawkach produkt leczniczy EMLA 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 leczniczego EMLA 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 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może

być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości działania.

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Methemoglobinemia ¹	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości ^{1, 2, 3}	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Oparzenia chemiczne oczu (patrz punkt 4.4)
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} Odczucie ciepła 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, zaburzenia czucia w miejscu podania ² takie jak uczucie mrowienia Odczucie ciepła w miejscu podania ¹		

¹ Skóra

² Błona śluzowa narządów płciowych

³ Owrzodzenie kończyn dolnych

Dzieci i młodzież

Częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych są podobne w grupie wiekowej dorosłych i 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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki klinicznie istotnej methemoglobinemii. Prylokaina w dużych dawkach może powodować zwiększenie stężenia methemoglobiny, szczególnie u osób podatnych (patrz punkt 4.4), podczas zbyt częstego stosowania u noworodków i niemowląt 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 zawiązać 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 dożylniej błękitu metylenowego (patrz również punkt 4.4).

W razie wystąpienia innych ogólnoustrojowych objawów toksyczności, spodziewane oznaki 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 leczniczy EMLA zapewnia znieczulenie skóry 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 leku oraz jego dawki.

Skóra

Produkt leczniczy EMLA 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 leczniczego EMLA przez 1 do 2 godzin wynosi co najmniej 2 godziny od zdjęcia opatrunku, z wyjątkiem twarzy, gdzie czas trwania znieczulenia jest krótszy. Produkt leczniczy EMLA 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 leczniczego EMLA 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 leczniczy EMLA 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 leczniczy EMLA ułatwia procedurę nakłucia żyły w porównaniu z kremem 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 leczniczy EMLA może powodować przemijające zwiększenie grubości skóry, częściowo spowodowane uwodnieniem skóry pod opatrunkiem okluzyjnym. 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 leczniczego EMLA.

Stosowanie produktu leczniczego EMLA przed podaniem szczepionek przeciwko odrze-świnie-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 ochronne 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 produktu leczniczego EMLA 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 stosowania produktu leczniczego EMLA. 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. Produkt leczniczy EMLA zmniejsza ból pozabiegowy przez okres do 4 godzin po oczyszczeniu owrzodzenia z martwych tkanek.

Produkt leczniczy EMLA 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 stosowania produktu leczniczego EMLA 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 domięśniową, nakłucie lędźwiowe), leczeniem laserowym zmian naczyniowych, a także z procedurą tyżeczki zmian mięczakowych (mięczak zakaźny). Produkt leczniczy EMLA 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 produktu leczniczego EMLA nad placebo w odniesieniu do znieczulenia przed krioterapią brodawek pospolitych (kurzajek) przy użyciu ciekłego azotu. Nie zdołano wykazać odpowiedniej skuteczności produktu leczniczego EMLA w odniesieniu do znieczulenia do zabiegu obrzezania.

W jedenastu badaniach klinicznych u noworodków wykazano, że maksymalne stężenia methemoglobiny występujące po około 8 godzinach od zastosowania produktu leczniczego EMLA na powierzchnię skóry, są klinicznie nieistotne przy stosowaniu zalecanych dawek kremu 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 leczniczego EMLA.

Stosowanie produktu leczniczego EMLA 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 leczniczego EMLA zależy od zastosowanej dawki, powierzchni skóry, na którą zastosowano produkt oraz czasu kontaktu kremu 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. Po zastosowaniu kremu na owrzodzenia kończyn dolnych, wpływ na wchłanianie składników kremu może mieć również charakterystyka samego owrzodzenia. Stężenia w osoczu po zastosowaniu produktu leczniczego EMLA 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. Jednakże, tempo metabolizmu i eliminacji leków miejscowo znieczulających po miejscowym zastosowaniu produktu leczniczego EMLA 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 leczniczego EMLA 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.

Nieuszkodzona skóra

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.

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 nieprzekraczającymi 1,1 µg/ml w przypadku lidokainy oraz 0,2 µg/ml w przypadku prylokainy.

Błona śluzowa narządów płciowych

Po zastosowaniu 10 g produktu leczniczego EMLA przez 10 minut na błonę śluzową pochwy maksymalne stężenia w osoczu lidokainy i prylokainy wynosiły odpowiednio (średnio 0,18 oraz 0,15 µg/ml) i były osiągnięte po 20-45 minutach od zastosowania.

Owrzodzenia kończyn dolnych

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

Po zastosowaniu produktu leczniczego EMLA przez 24 godziny na owrzodzenia kończyn dolnych o powierzchni 50-100 cm² maksymalne stężenia w osoczu wynosiły: w przypadku lidokainy mieściły się w zakresie 0,19-0,71 µg/ml; a w przypadku prylokainy mieściły się w zakresie 0,06-0,28 µg/ml; i były zwykle osiągnięte po 2 do 4 godzinach od zastosowania.

Po powtarzanym stosowaniu 2-10 g produktu leczniczego EMLA 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 monoglicynoksylidynu oraz 2,6-ksylidyny lub prylokainy i jej metabolitu orto-toluidyny. Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu lidokainy, monoglicynoksylidynu 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 produktu leczniczego EMLA 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 zależy 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 produktu leczniczego EMLA na nieuszkodzoną skórę są bardzo małe i znacznie poniżej poziomów potencjalnie toksycznych.

Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenia w osoczu lidokainy i prylokainy po zastosowaniu produktu leczniczego EMLA 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	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 skutki 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. Zarówno lidokaina, jak i prylokaina 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 podskórnie u królika, a w przypadku prylokainy od dawek 100 mg/kg 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 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 nad genotoksycznością 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 leczniczego EMLA. 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

Karbomery
Makroglicerolu hydroksystearynian
Sodu wodorotlenek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.
Przechowywać tubę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminiowa tuba z membraną, pokryta wewnątrz ochronnym lakierem na bazie żywicy epoksydowej z nakrętką z polipropylenu z funkcją przekłuwania.

Produkt leczniczy EMLA jest dostępny w opakowaniach:

1 tuba zawierająca 5 g kremu
1 tuba zawierająca 5 g kremu i 2 opatrunki
1 tuba zawierająca 5 g kremu i 3 opatrunki
3 tuby zawierające po 5 g kremu i 8 opatrunków
5 tub zawierających po 5 g kremu
5 tub zawierających po 5 g kremu i 10 opatrunków
5 tub zawierających po 5 g kremu i 12 opatrunków
1 tuba zawierająca 30 g kremu

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 podjąć przy kontakcie z produktem leczniczym i podczas stosowania produktu leczniczego

Osoby, które często nakładają lub usuwają krem z ciała pacjenta powinny upewnić się, że skutecznie unikają kontaktu z kremem, aby zapobiec 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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3733

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 października 1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2023