FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

EMLA 25 mg/g+25 mg/g kräm

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram kräm innehåller lidokain 25 mg och prilokain 25 mg.

Hjälpämne med känd effekt: makrogolglycerolhydroxistearat (19 mg/g) (se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kräm
Vit, homogen kräm

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

EMLA kräm är avsett för:

- Ytanestesi av huden i samband med:
  - nålstick, t.ex. vid inläggning av perifer venkateter eller vid blodprovstagning

- ytliga kirurgiska ingrepp,

hos vuxna och den pediatriska populationen

- Ytanestesi av genitalslemhinnan, t.ex. före ytliga kirurgiska ingrepp eller före lokalbedövning hos vuxna och ungdomar ≥12 år.

- Ytanestesi av bensår för att underlätta mekanisk rengöring/debridering endast hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar
Information om indikationer eller användningssätt med dosering och appliceringstid finns i tabell 1 och 2.
För ytterligare vägledning om lämplig användning av produkten vid sådana åtgärder, se *Administreringssätt*.

Tabell 1 Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Indikation/ingrepp	Dosering och appliceringstid
Hud	
Mindre åtgärder, t.ex. nålstick och kirurgisk behandling av lokala skador.	2 g (ca en halv 5 g-tub) eller ca 1,5 g per 10 cm^2 i 1–5 timmar[1)].
Vid åtgärder på stora hudområden som nyligen rakats, t.ex. hårborttagning med laser (patienten applicerar själv).	Rekommenderad maxdos: 60 g. Största rekommenderade hudområde: 600 cm^2 under minst 1 timme och högst 5 timmar[1)].

Större dermatologiska ingrepp på sjukhus, t.ex. delhudstagning.	Cirka 1,5–2 g per 10 cm^2 i 2–5 timmar[1)].
Hud på manliga könsorgan Före injektion av lokalanestetika Hud på kvinnliga könsorgan Före injektion av lokalanestetika[2)]	1 g per 10 cm^2 i 15 minuter 1–2 g per 10 cm^2 i 60 minuter
Genitalslemhinna	
Kirurgisk behandling av lokala lesioner, t.ex. borttagning av könsvårtor (*condylomata acuminata*) och före injektion av lokalanestetika.	Cirka 5–10 g kräm i 5–10 minuter[1) 3) 4)].
Inför cervixskrapning	10 g kräm ska administreras i laterala fornix vaginae i 10 minuter.
Bensår	
Endast vuxna Mekanisk rengöring/debridering	Cirka 1–2 g per 10 cm^2, totalt högst 10 g på bensår[3) 5)]. Appliceringstid: 30–60 minuter.

[1)] Efter längre appliceringstid minskar den anestetiska effekten.

[2)] På kvinnliga genitalia ger applicering av enbart EMLA under 60 eller 90 minuter inte tillräcklig anestesi för termokauterisering eller diatermi av könsvårtor.

[3)] Plasmakoncentrationerna har inte fastställts hos patienter behandlade med doser >10 g, (se även avsnitt 5.2)

[4)] För ungdomar som väger under 20 kg ska den högsta dosen EMLA på genitalslemhinnan reduceras i motsvarande grad.

[5)] EMLA har använts för behandling av bensår upp till 15 gånger under en period på 1 till 2 månader utan försämrad effekt eller ökning av biverkningar eller förvärrade biverkningar.

Pediatrisk population

Tabell 2 Pediatriska patienter i åldern 0–11 år

Åldersgrupp	Ingrepp	Dosering och appliceringstid
	Mindre åtgärder, t.ex. nålstick och kirurgisk behandling av lokala skador.	Cirka 1 g per 10 cm^2 i 1 timme (se detaljer nedan)
Nyfödda barn och spädbarn 0–2 månader[1) 2) 3)]		Högst 1 g och 10 cm^2 i 1 timme[4)]
Spädbarn 3–11 månader[1)2)]		Högst 2 g och 20 cm^2 i 1 timme[5)]
Småbarn och barn 1–5 år		Högst 10 g och 100 cm^2 i 1–5 timmar[6)]
Barn 6–11 år		Högst 20 g och 200 cm^2 i 1–5 timmar[6)]
Barn med atopisk der matit	Före borttagning av mollusker	Appliceringstid: 30 minuter

[1)] Till fullgångna nyfödda barn och spädbarn yngre än 3 månader ska endast en dos appliceras under en 24-timmarsperiod. För barn i

åldern 3 månader och äldre kan högst 2 doser ges, med minst 12 timmars mellanrum, under en 24-timmarsperiod, se avsnitt 4.4 och 4.8.

[2)] EMLA ska inte av säkerhetsmässiga skäl, användas till spädbarn under 12 månaders ålder som behandlas med methemoglobininducerande läkemedel, se avsnitt 4.4 och 4.8.

[3)] EMLA ska inte av säkerhetsmässiga skäl, användas till prematura barn som inte uppnått 37 hela graviditetsveckor, se avsnitt 4.4.

[4)] Applicering i > 1 timme har inte dokumenteras.

[5)] Ingen kliniskt signifikant ökning av methemoglobinnivåerna har observerats efter appliceringstider på upp till 4 timmar på en yta om 16 cm^2.

[6)] Efter längre appliceringstid minskar den anestetiska effekten.

Säkerhet och effekt för användning av EMLA på genital hud och genitalslemhinna har inte fastställts hos barn under 12 års ålder.

Tillgängliga pediatriska data visade inte adekvat effekt vid omskärelse.

Äldre

Ingen dosreducering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Reducering av en engångsdos behövs inte hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosreducering behövs inte för patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Kutan användning

Tubens skyddsmembran perforeras genom att locket trycks mot membranet.
Ett gram EMLA som pressas ur en 30 g-tub är en cirka 3,5 cm lång sträng. Om högre noggrannhet krävs för att förhindra överdosering (d.v.s. vid doser som närmar sig de maximala för nyfödda barn eller om två applikationer behövs inom en 24-timmarsperiod), kan en spruta användas där 1 ml motsvarar 1 g.

Applicera ett tjockt lager EMLA på huden, inklusive genital hud, under ett täckförband. Vid applicering på större områden, t.ex. vid delhudstagning, ska ett elastiskt bandage läggas ovanpå täckförbandet för att krämen ska fördelas jämnt och området skyddas. Vid atopisk dermatit ska appliceringstiden reduceras.

Inget täckförband behövs när krämen används på genitalslemhinnan. Ingreppet bör påbörjas omedelbart när krämen har avlägsnats.

Vid behandling av bensår appliceras ett tjockt lager EMLA under ett täckförband. Rengöring bör påbörjas omedelbart när krämen har avlägsnats.

EMLA-tuben är avsedd för engångsbruk när den används på bensår. Tub med kvarvarande innehåll ska kasseras efter varje tillfälle som en patient har behandlats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot lidokain och/eller prilokain eller lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist eller medfödd eller idiopatisk methemoglobinemi utvecklar lättare methemoglobinemi inducerad av den aktiva substansen. Hos patienter med glukos -6-fosfatdehydrogenasbrist kan inte antidoten metylenblått minska halten methemoglobin och kan själv oxidera hemoglobin, varför metylenblått inte kan användas som behandling.

På grund av otillräckliga data om absorption ska EMLA inte appliceras på öppna sår (undantaget bensår).

På grund av den potentiellt ökade absorptionen i nyrakad hud är det viktigt att följa rekommenderad dosering, hudyta och appliceringstid (se avsnitt 4.2).

Iaktta försiktighet när EMLA appliceras på patienter med atopisk dermatit. En kortare appliceringstid på 15–30 minuter kan vara tillräckligt (se avsnitt 5.1). Längre appliceringstid än 30 minuter på patienter med atopisk dermatit kan öka förekomsten av lokala kärlreaktioner, främst rodnad på appliceringsstället och i vissa fall petekier och purpura (se avsnitt 4.8). Före avlägsnande av mollusker hos barn med atopisk dermatit rekommenderas applicering av kräm under 30 minuter.

EMLA ska användas med särskild försiktighet i närheten av ögonen eftersom krämen kan orsaka ögonirritation och kemiska brännskador på ögonen (se avsnitt 4.8). Förlusten av skyddande

reflexer kan också medföra hornhinneirritation och eventuellt skrapsår på hornhinnan. Om EMLA kommer i kontakt med ögonen ska ögat omedelbart sköljas med vatten eller natriumkloridlösning och skyddas tills känseln återkommer.
När EMLA appliceras på något ställe på kroppen hos barn, ska barnet noga övervakas för att undvika att han/hon av misstag råkar få in EMLA i ögonen.

EMLA ska inte användas på skadad trumhinna. Djurtester har visat att EMLA har en ototoxisk effekt när det applicerats i mellanörat. Djur med intakt trumhinna har dock inte uppvisat några avvikelser när EMLA använts i yttre hörselgången.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann kontroll och EKG-övervakning övervägas, eftersom de kardiella effekterna kan vara additiva.

Lidokain och prilokain har baktericida och antivirala egenskaper i koncentrationer över 0,5–2 %. Därför ska resultatet av intrakutana injektioner av levande vacciner monitoreras, även om en klinisk studie tyder på att immunsvaret, enligt utvärdering av lokala hudreaktioner, inte påverkas när EMLA används inför BCG-vaccinering.

EMLA innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan orsaka hudreaktioner.

Pediatrisk population
Studier har inte kunnat visa på någon smärtlindande effekt av EMLA vid provtagning i hälen hos nyfödda barn.

Hos nyfödda barn/spädbarn under 3 månader ses ofta en övergående, kliniskt icke-signifikant, ökning av methemoglobinhalten i upp till 12 timmar efter applicering av EMLA inom den rekommenderade doseringen.

Om den rekommenderade dosen överskrids ska patienten övervakas med avseende på systembiverkningar sekundära till methemoglobinemi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

EMLA ska inte användas:

- på nyfödda barn/spädbarn upp till 12 månaders ålder som samtidigt behandlas med methemoglobininducerande läkemedel.
- på prematura nyfödda barn som inte uppnått 37 hela graviditetsveckor, eftersom de riskerar att utveckla ökade methemoglobinhalter.

Säkerhet och effekt för användning av EMLA på genital hud och genitalslemhinna har inte fastställts hos barn yngre än 12 år.

Tillgängliga pediatriska data visar inte adekvat effekt vid omskärelse.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prilokain i höga doser kan öka methemoglobinnivåerna, i synnerhet när det ges samtidigt med methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin, fenobarbital). Denna lista är inte fullständig.

Om höga doser EMLA används ska risken för additiv systemisk toxicitet beaktas för patienter som får andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika, eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Inga specifika interaktionsstudier med lidokain/prilokain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har utförts, men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

Läkemedel som minskar clearance av lidokain (t.ex. cimetidin eller betablockerare) kan orsaka potentiellt toxiska plasmakoncentrationer om lidokain ges i upprepade höga doser under längre tid.

Pediatrisk population
Inga specifika interaktionsstudier på barn har utförts. Interaktion erna liknar sannolikt dem hos den vuxna populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Även om topikal applicering är förknippad med endast låg systemisk absorption, bör användning av EMLA hos gravida kvinnor ske med försiktighet, eftersom det finns otillräcklig mängd data från användningen av EMLA hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder dock inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Reproduktionstoxikologiska effekter har visats vid subkutan/intramuskulär administrering av höga doser av lidokain eller prilokain som är mycket högre än exponeringen vid topikal applicering (se avsnitt 5.3).

Lidokain och prilokain passerar placentabarriären och kan absorberas av fostervävnaden. Det är rimligt att anta att lidokain och prilokain har använts av ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Hittills har inga specifika störningar i reproduktionsprocessen rapporterats, såsom ökad incidens missbildningar eller andra direkt eller indirekt skadliga effekter på fostret.

Amning

Lidokain, och med största sannolikhet även prilokain, utsöndras i bröstmjölk, dock i så små mängder att det i allmänhet inte finns någon risk för att barnet påverkas vid terapeutiska doser. EMLA kan användas under amning om det är kliniskt nödvändigt.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på nedsatt fertilitet hos hon- eller hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

EMLA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det används i rekommenderade doser.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast observerats är biverkningar på administreringsstället (övergående lokala reaktioner på appliceringsstället), vilka rapporterades som vanliga.

Tabell över biverkningar

Förekomsten av biverkningar vid behandling med EMLA redovisas i tabellen nedan. Tabellen baseras på biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar och/eller efter marknadsintroduktionen. Biverkningsfrekvensen anges enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och rekommenderad terminologi.

Inom varje organsystemklass redovisas biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, 1/1 000) och mycket sällsynta (< 1/10 000) och är inte känd (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
Blodet och lymfsystemet			Methemoglobinemi[1]	
Immunsystemet			Överkänslighet[1,2,3]	
Personskada, förgiftning och procedurkomplikationer				Kemiska brännska-dor på ögonen (se avsnitt 4.4)
Ögon			Irritation i hornhinnan[1]	
Hud och subkutan vävnad			Purpura[1], petekier[1] (särs	

			kilt efter längre appliceringstider på barn med atopisk dermatit eller mollusker)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Brännande känsla[2,3] Klåda på appliceringsstället[2,3] Rodnad på appliceringsstället[1,2,3] Ödem på appliceringsstället[1,2,3] Värmekänsla på appliceringsstället[2,3] Blekhet på appliceringsstället[1,2,3]	Brännande känsla[1] Irritation på appliceringsstället[3] Klåda på appliceringsstället[1] Parestesi[2], t.ex. stickande känsla, på appliceringsstället Värmekänsla på appliceringsstället[1]		

[1] Hud

[2] Genitalslemhinna

[3] Bensår

Pediatrisk population
Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad är liknande hos pediatriska patienter som hos vuxna, förutom vad gäller methemoglobinemi som är vanligare hos nyfödda barn och spädbarn i åldern 0–12 månader, ofta i samband med överdosering (se avsnitt 4.9).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Sällsynta fall av kliniskt signifikant methemoglobinemi har rapporterats. Prilokain kan i höga doser öka methemoglobinnivåerna, i synnerhet hos känsliga individer (avsnitt 4.4), vid alltför frekvent dosering hos nyfödda barn och spädbarn under 12 månaders ålder (avsnitt 4.2) och tillsammans med methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin och fenobarbital). Hänsyn bör tas till det faktum att pulsoximetervärden kan överskatta den verkliga

syremättnaden vid ökad methemoglobinfraktion. Vid misstänkt methemoglobinemi kan det därför vara bättre att övervaka syremättnaden med CO-oximeter.

Kliniskt signifikant methemoglobinemi ska behandlas med långsam intravenös injektion av metylenblått (se även avsnitt 4.4).

Om andra symtom på systemisk toxicitet uppträder förväntas symtombilden vara likartad den som följer efter administrering av lokalanestetika via andra administreringsvägar. Lokalanestetisk toxicitet visar sig som symtom på excitation av nervsystemet och, i allvarliga fall, centralnervös och kardiovaskulär depression. Allvarliga neurologiska symtom (kramper, CNS-depression) kräver symtomatisk behandling såsom understödd andning och kramplösande läkemedel. Cirkulatoriska symtom behandlas enligt rekommendationer för återupplivning.

Eftersom absorptionshastigheten i intakt hud är låg ska patienter som visar tecken på toxicitet stå under observation i flera timmar efter akutbehandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amider, ATC-kod: N01B B20

Verkningsmekanism
EMLA ger hudanestesi genom frisättning av lidokain och prilokain från krämen in i epidermis och dermis och närliggande smärtreceptorer och nervändar.

Lidokain och prilokain är lokalanestetika av amidtyp. Båda stabiliserar nervmembranet genom att hämma den jontransport som krävs för initiering och överföring av impulser, varvid lokal anestesi uppnås. Graden av anestesi är beroende av appliceringstid och dos.

Hud

EMLA appliceras på intakt hud under täckförband. Tillförlitlig anestesi av intakt hud uppnås inom 1 till 2 timmar, beroende på appliceringsmetod. Den lokalanestetiska effekten förbättras vid längre appliceringstid från 1 till 2 timmar på de flesta ställen på kroppen, med undantag av hud i ansiktet och på manliga genitalia. Maximal lokalanestetisk effekt uppnås efter 30–60 minuters applicering på panna och kinder tack vare den tunna ansiktshuden och höga genomblödningen av vävnaderna. På motsvarande sätt uppnås lokalanestesi på manliga genitalia efter 15 minuter. Efter applicering av EMLA i 1–2 timmar kvarstår den anestetiska effekten i minst 2 timmar efter att täckförbandet tagits bort, dock ej i ansiktet där varaktigheten är kortare. EMLA har samma effekt och tillslagstid oavsett graden av hudpigmentering (hudtyp I till VI).

I kliniska studier av EMLA på intakt hud sågs inga skillnader avseende säkerhet eller effekt (inklusive tid till anestesi) mellan geriatriska patienter (65–96 år) och yngre patienter.

EMLA ger upphov till en bifasisk vaskulär respons i form av en initial vasokonstriktion som följs av vasodilatation på appliceringsstället (se avsnitt 4.8). Oavsett vaskulär respons underlättar EMLA nålstick jämfört med placebokräm. Hos patienter med atopisk dermatit ses en liknande men mer kortvarig vaskulär reaktion. Hudrodnad ses efter 30–60 minuter, vilket visar på en

snabbare absorption i huden (se avsnitt 4.4). EMLA kan orsaka en övergående förtjockning av huden, delvis orsakad av ökad vätskemängd i huden under täckförbandet. Hudtjockleken minskar under loppet av 15 minuters luftexponering.

Hudanestesins djup ökar med appliceringstiden. Hos 90 % av patienterna är anestesin tillräcklig för användning av biopsistans (4 mm i diameter) till 2 mm djup efter 60 minuter och 3 mm efter 120 minuter med EMLA-behandling.

Användning av EMLA inför injektion av vaccin mot mässling-påssjuka-röda hud eller intramuskulärt difteri -kikhosta-stelkramp-inaktiverat poliovirus-*Haemophilus influenzae b*-vaccin eller hepatit B-vaccin påverkar inte genomsnittlig antikroppstiter, serokonversionshastighet eller andelen patienter som uppnådde skyddande eller positiva antikroppstitrar efter immunisering, vid jämförelse med placebobehandlade patienter.

Genitalslemhinna

Absorptionen från genitalslemhinnan sker snabbare och tiden till anestesi är kortare än efter applicering på huden.

Efter 5–10 minuters applicering av EMLA på kvinnlig genitalslemhinna var den genomsnittliga varaktigheten av en effektiv analgesi vid behandling med argonlaser, som ger en vass, stickande smärta, 15–20 minuter (med individuella variationer från 5 till 45 minuter).

Bensår

Tillförlitlig anestesi inför rengöring av bensår uppnås hos de flesta patienter efter 30 minuters applicering. En appliceringstid på 60

minuter kan förbättra anestesin ytterligare. Rengöringen bör påbörjas inom 10 minuter efter att krämen avlägsnats. Kliniska data vid längre väntetider saknas. EMLA reducerar den postoperativa smärtan i upp till 4 timmar efter rengöringen. EMLA minskar antalet rengöringstillfällen som krävs för att få ett rent bensår jämfört med vid rengöring med placebokräm. Inga negativa effekter på sårläkning eller bakterieflora har observerats.

Pediatrisk population

De kliniska studierna omfattade mer än 2 300 pediatriska patienter i alla åldersgrupper och visade effekt vid nålsmärta (venpunktion, kanylering, s.c. och i.m. vaccinationer, lumbalpunktion), laserbehandling av kärlskador och skrapning av molluscum contagiosum. EMLA minskade smärtan vid både nålinföring och injektion av vacciner. Den analgetiska effekten ökade från 15 till 90 minuters applicering på normal hud, men på kärlskador gav 90 minuter ingen fördel jämfört med 60 minuter. Det fanns ingen fördel med EMLA jämfört med placebo vid kryoterapi med flytande kväve av vanliga vårtor. Ingen adekvat effekt vid omskärelse kunde visas.

Elva kliniska studier på nyfödda barn och spädbarn visade att den högsta methemoglobin-koncentrationen uppnåddes cirka 8 timmar efter epikutan administrering av EMLA, att den är kliniskt betydelselös vid rekommenderad dosering och att den återgår till normalvärdet efter cirka 12–13 timmar. Methemoglobinbildningen är kopplad till den totala mängd prilokain som absorberas perkutant och kan därför öka vid applicering av EMLA under längre tid.

Användning av EMLA före mässling-påssjuka-röda hund-vaccin eller intramuskulärt difteri-kikhosta-stelkramp-inaktiverat poliovirus-*Haemophilus influenzae b*-vaccin eller hepatit B-vaccin påverkade inte genomsnittliga antikroppstitrar, serokonversionshastighet eller andelen patienter som fick skyddande eller positiva antikroppstitrar efter immuniseringen, jämfört med patienterna som behandlades med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution, metabolism och eliminering

Den systemiska absorptionen av lidokain och prilokain från EMLA beror på dosen, behandlad hudyta och appliceringstid. Ytterligare faktorer inkluderar hudens tjocklek (varierar mellan olika kroppsytor) och hudens kondition i övrigt såsom hudsjukdomar och rakning. Vid applicering på bensår kan även sårets egenskaper påverka absorptionen. Plasmakoncentrationen efter behandling med EMLA är 20–60 % lägre för prilokain än för lidokain på grund av större distributionsvolym och snabbare clearance. Den viktigaste elimineringsvägen för lidokain och prilokain är via metabolism i levern och metaboliterna utsöndras via njurarna. Hastigheten för metabolism och eliminering av lokalanestetika efter topikal applicering av EMLA regleras av absorptionshastigheten. Reducerad clearance, som hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, har därför begränsad effekt på den systemiska plasmakoncentrationen efter en engångsdos EMLA och efter engångsdoser som upprepas en gång dagligen under kort tid (upp till 10 dagar).

När plasmakoncentrationen ökar från 5 till 10 µg/ml observeras också fler symtom på toxicitet för båda de aktiva substanserna. Den toxiska effekten av lidokain och prilokain är sannolikt additiv.

Intakt hud

Efter applicering på låret på vuxna (60 g kräm/400 cm^2 under 3 timmar) var absorptionen cirka 5 % för lidokain och prilokain. Maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 0,12 och 0,07 µg/ml) uppnåddes cirka 2–6 timmar efter appliceringen.

Efter applicering i ansiktet (10 g/100 cm^2 i 2 timmar) var den systemiska absorptionen cirka 10 %. Maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 0,16 och 0,07 µg/ml) uppnåddes cirka 1,5–3 timmar efter appliceringen.

I studier av delhudstagning hos vuxna resulterade applicering i upp till 7 timmar och 40 minuter på låret eller överarmen på ett område på upp till 1 500 cm^2 i maximala plasmakoncentrationer som inte översteg 1,1 µg/ml av lidokain och 0,2 µg/ml av prilokain.

Genitalslemhinna

Efter applicering av 10 g EMLA under 10 minuter på vaginalslemhinna uppmättes maximala plasmakoncentrationer av lidokain och prilokain (i genomsnitt 0,18 µg/ml respektive 0,15 µg/ml) efter 20–45 minuter.

Bensår

Efter engångsapplicering av 5–10 g EMLA på bensår på ett område upp till 64 cm^2 i 30 minuter uppnåddes maximal plasmakoncentration av lidokain (0,05–0,25 µg/ml med ett enstaka värde på 0,84 µg/ml) och prilokain (0,02–0,08 µg/ml) inom 1–2,5 timmar.

Efter 24 timmars applicering på bensår på en yta upp till 50–100 cm^2, uppnåddes i regel maximal plasmakoncentration av lidokain (0,19–0,71 µg/ml) och prilokain (0,06–0,28 µg/ml) inom 2–4 timmar.

Efter upprepad applicering av 2–10 g EMLA på bensår på ett område upp till 62 cm^2 under 30–60 minuter 3–7 gånger per vecka i upp till 15 doser under en månads tid, sågs ingen ackumulering i plasma av lidokain och dess metaboliter monoglycinxylidid och 2,6-xylidin eller av prilokain och dess metabolit orto-toluidin. Maximala observerade plasmakoncentrationer av lidokain, monoglycinxylidid och 2,6-xylidin var 0,41 µg/ml, 0,03 µg/ml respektive 0,01 µg/ml. Maximala observerade plasmakoncentrationer av prilokain och orto-toluidin var 0,08 µg/ml respektive 0,01 µg/ml.

Efter upprepade appliceringar av 10 g EMLA på kroniska bensår på en yta på 62-160 cm^2 under 60 minuter en gång dagligen i 10 dagar i följd, var genomsnittlig maximal plasmakoncentration för lidokain och prilokain sammantaget 0,6 µg/ml. Maximal koncentration är inte relaterad till patientens ålder utan har ett signifikant ($p< 0,01$) samband med bensårets storlek. En ökning av sårområdet med 1 cm^2 ökade C_{max} för lidokain- och prilokainkoncentrationen sammantaget med 7,2 ng/ml. Summan av de maximala plasma-koncentrationerna för lidokain och prilokain är

mindre än 1/3 av den koncentration som är förknippad med toxiska reaktioner, utan uppenbar ackumulering under 10 dagar.

Särskilda populationer
Äldre patienter
Plasmakoncentrationen av lidokain och prilokain hos såväl geriatriska som icke-geriatriska patienter efter applicering av EMLA på intakt hud är mycket låg och ligger betydligt under potentiellt toxiska nivåer.

Pediatrisk population
De maximala plasmakoncentrationerna av lidokain och prilokain efter applicering av EMLA hos pediatriska patienter i olika åldrar låg också under potentiellt toxiska nivåer. Se tabell 4.

Tabell 4. Plasmakoncentrationer av lidokain och prilokain i pediatriska åldersgrupper från 0 månader till 8 år

Ålder	Applicerad mängd kräm	Appliceringstid för kräm på huden	Plasmakoncentration [ng/ml]	
			Lidokain	Prilokain
0-3 månader	1 g/10 cm^2	1 timme	135	107
3-12 månader	2 g/16 cm^2	4 timmar	155	131
2-3 år	10 g/100 cm^2	2 timmar	315	215
6-8 år	10-16 g/ 100-160 cm^2	2 timmar	299	110

	(1 g/10 cm^2)			

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier var de toxiska reaktioner som observerades efter höga doser av antingen lidokain eller prilokain, ensamt eller i kombination, effekter på centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. När lidokain och prilokain kombinerades sågs endast additiva effekter, utan någon indikation på synergi eller oväntad toxicitet. Båda de aktiva substanserna visades ha låg oral akut toxicitet, vilket ger en god säkerhetsmarginal om EMLA oavsiktligt skulle sväljas. I studier avseende reproduktionstoxicitet detekterades embryotoxiska eller fetotoxiska effekter av lidokain vid doser på 25 mg/kg s.c. hos kanin och för prilokain började dessa effekter vid doser på 100 mg/kg i.m. hos råtta. Vid doser under det maternella toxiska dosområdet hos råtta har lidokain ingen effekt på postnatal utveckling hos avkomman. Ingen nedsatt fertilitet hos hon- eller hanråttor observerades, varken med lidokain eller prilokain. Lidokain passerar placentabarriären genom enkel diffusion. Kvoten mellan den embryofetala dosen och den maternella serumkoncentrationen är 0,4 till 1,3.

Vid tester av gentoxicitet visade ingen av substanserna någon gentoxisk potential, varken *in vitro* eller *in vivo*. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts på varken lidokain eller prilokain, enbart eller i kombination, på grund av indikationen och behandlingstiden för dessa aktiva substanser.

En metabolit av lidokain, 2,6-dimetylanilin, och en metabolit av prilokain, orto-toluidin, har uppvisat gentoxisk aktivitet. Dessa metaboliter har visat sig ha karcinogen potential i prekliniska toxikologistudier där man undersökte långtidsexponering.

Riskbedömningar där man jämförde beräknad maximal exponering hos människa vid intermittent användning av lidokain och prilokain, med den exponering som använts i prekliniska studier, visar på en god säkerhetsmarginal vid klinisk användning.

Studier av lokal tolerans med en blandning av lidokain och prilokain i förhållandet 1:1 som emulsion, kräm eller gel, visade att dessa beredningsformer tolereras väl på intakt och skadad hud och slemhinnor.

En markant irritationsreaktion sågs i en djurstudie efter en enstaka administrering i ögat av 50 mg/g lidokain + prilokain 1:1 (w/w) som emulsion. Detta är samma koncentration av lokalanestetika och liknande beredningsform som EMLA. Ögonreaktionen kan ha påverkats av emulsionens höga pH-värde (omkring 9), men är sannolikt också delvis ett resultat av den irriterande potentialen hos de lokalanestetiska substanserna i sig.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karbomer
Makrogolglycerolhydroxistearat
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.
Förvara tuben väl tillsluten.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Membranförseglad aluminiumtub, invändigt belagd med skyddande epoxyhartslack, med en skruvkork av polypropen försedd med en spets för perforering.

Förpackningsstorlekar:

1 tub som innehåller 5 g kräm
1 tub som innehåller 5 g kräm och 2 täckförband
1 tub som innehåller 5 g kräm och 3 täckförband
3 tuber som innehåller 5 g kräm och 8 täckförband
5 tuber som innehåller 5 g kräm
5 tuber som innehåller 5 g kräm och 10 täckförband
5 tuber som innehåller 5 g kräm och 12 täckförband
1 tub som innehåller 30 g kräm

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet
Personer som ofta applicerar eller avlägsnar kräm ska undvika kontakt med krämen för att förhindra utveckling av överkänslighet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10129

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1984-11-01
Förnyat godkännande: 2014-11-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-16