sp.zn. sukls100700/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EMLA 25 mg/g + 25 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému obsahuje lidocainum 25,0 mg a prilocainum 25,0 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém
Bílý homogenní krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

EMLA krém je indikován k:

- Lokální anestezii kůže před:
  - vpichem injekční jehly, např. při intravenózní katetrizaci nebo odběrech krve;
  - povrchovými chirurgickými výkony;
  u dospělých a u pediatrické populace.

- Lokální anestezii sliznice pohlavních orgánů, např. před povrchovými chirurgickými výkony nebo před infiltrační anestezií; u dospělých a dospívajících ≥ 12 let.

- Lokální anestezii bércových vředů k usnadnění mechanického čištění lézí od nekrotické tkáně pouze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podání přípravku EMLA na sliznici pohlavních orgánů, kůži pohlavních orgánů nebo bércové vředy musí provádět pouze lékař nebo musí být prováděna pod dohledem lékaře.

Dávkování

Dospělí a dospívající
V tabulkách 1 a 2 jsou uvedeny detaily indikací nebo způsobů použití, spolu s dávkováním a dobou aplikace.

Další návod na vhodné použití přípravku u těchto způsobů použití lze najít v bodě *Způsob podání*.

Tabulka 1 Dospělí a dospívající ve věku od 12 let

Indikace/Výkon	Dávka a doba aplikace
Kůže	
Menší výkony, např. před injekční aplikací a chirurgickou léčbou lokálních lézí	2 g (přibližně polovina 5 g tuby) nebo přibližně 1,5 g/10 cm^2 po dobu 1až 5 hodin[1)].

Indikace/Výkon	Dávka a doba aplikace
Výkony na kůži na čerstvě oholených velkých plochách kůže, např. odstraňování chloupků laserem (aplikace samotným pacientem)	Maximální doporučená dávka: 60 g. Maximální doporučená ošetřená plocha; 600 cm^2 po dobu minimálně 1 hodiny a maximálně 5 hodin[1)].
Chirurgické výkony na větších plochách kůže v nemocničních podmínkách, např. odběr kožních štěpů	Asi 1,5-2 g/10 cm^2 na 2 až 5 hodin[1)].
Kůže mužských pohlavních orgánů Před injekcí lokálních anestetik Kůže ženských pohlavních orgánů Před injekcí lokálních anestetik[2)]	 1 g/10 cm^2 po dobu 15 minut 1-2 g/10 cm^2 po dobu 60 minut
Sliznice pohlavních orgánů	
Chirurgická léčba lokálních lézí, např. odstraňování kondylomat (condylomata acuminata) a před injekční aplikací lokálních anestetik	Přibližně 5-10 g krému po dobu 5-10 minut[1) 3) 4)].
Před kyretáží děložního hrdla	10 g krému by mělo být aplikováno laterálně na klenbu poševní po dobu 10 minut.
Bércový(é) vřed(y)	
<u>Pouze dospělí</u> Mechanické čištění bércových vředů od nekrotické tkáně	Přibližně 1-2 g/10 cm^2 až do celkové dávky 10 g na bércový(é) vřed(y)[3) 5)]. Doba aplikace: 30-60 minut.

1) Po delší době aplikace se hloubka anestezie snižuje.

2) Samotná EMLA aplikovaná po dobu 60 nebo 90 minut na kůži ženských pohlavních orgánů neposkytuje dostatečnou anestezii k provedení termokauterizace nebo diatermie kondylomat.

3) U pacientů léčených dávkami > 10 g nebyly stanoveny žádné plazmatické koncentrace (viz též bod 5.2).

4) U dospívajících s tělesnou hmotností menší než 20 kg má být maximální dávka přípravku EMLA podaná na sliznici pohlavních orgánů proporcionálně snížena.

5) EMLA byla opakovaně použita k léčbě bércových vředů a to až 15krát v průběhu 1-2 měsíců bez ztráty účinnosti a nebo zvýšení počtu nebo závažnosti nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Tabulka 2 Paediatrická populace ve věku 0-11 let

Věková skupina	Výkon	Dávka a doba aplikace
	Menší výkony, např. před injekční aplikací a chirurgickou léčbou lokálních lézí.	Přibližně 1 g/10 cm^2 po dobu 1 hodiny (blíže viz níže).
Novorozenci a kojenci		Až 1 g a 10 cm^2 po dobu

0-2 měsíce[1) 2) 3)]		1 hodiny[4)]
Kojenci 3-11 měsíců[1, 2)]		Až 2 g a 20 cm^2 po dobu 1 hodiny[5)]
Batolata a děti 1-5 let		Až 10 g a 100 cm^2 po dobu 1-5 hodin[6)]
Děti 6-11 let		Až 20 g a 200 cm^2 po dobu 1-5 hodin[6)]
Padiatrická populace s atopickou dermatitidou	Před odstraňováním molusek	Doba aplikace: 30 minut

1) U donošených novorozenců a kojenců do 3 měsíců se má v průběhu 24 hodin aplikovat pouze jedna jednotlivá dávka. U dětí od 3 měsíců a starších maximálně 2 dávky s odstupem nejméně 12 hodin v průběhu 24 hodin, viz body 4.4 a 4.8.

2) EMLA se nesmí použít u kojenců ve věku do 12 měsíců, kteří jsou léčeni přípravky, které indukují tvorbu methemoglobinu, vzhledem k bezpečnostním rizikům, viz body 4.4 a 4.8.

3) EMLA se nesmí použít před 37. gestačním týdnem vzhledem k bezpečnostním rizikům, viz bod 4.4.

4) Doba aplikace > 1 hodina nebyla dokumentována.

5) Nebyly pozorovány klinicky významně zvýšené hladiny methemoglobinu po aplikaci po dobu až 4 hodiny na plochu 16 cm^2.

6) Po delší době aplikace se anestezie snižuje.

U dětí mladších než 12 let nebyla stanovena bezpečnost a účinnost použití přípravku EMLA na kůži a sliznici pohlavních orgánů.

Dostupné údaje u pediatrické populace neprokázaly odpovídající účinnost pro obřízku.

Starší pacienti
U starších pacientů není nutné snižovat dávku (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není nutné snižovat jednotlivou dávku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů se sníženou funkcí ledvin není nutné snižovat dávku.

Způsob podání

Kožní podání

Ochranná membrána tuby se perforuje opačnou stranou uzávěru.

Jeden gram přípravku EMLA vytlačený z 30g tuby odpovídá přibližně 3,5 cm. Pokud je vyžadována vysoká přesnost k prevenci předávkování (tj. při dávkování blížícímu se maximu u novorozenců nebo pokud jsou potřebné 2 aplikace v průběhu 24 hodin), lze použít injekční stříkačku, kde 1 ml = 1 g.

Na kůži, včetně kůže pohlavních orgánů, se nanese silná vrstva přípravku EMLA a překryje se okluzivním obvazem. K aplikaci na větší plochy, např. před odběrem kožních štěpů, se přes okluzivní krytí použije

elastická bandáž, aby se zajistilo rovnoměrné nanesení a ochrana ošetřené plochy. Pokud je přítomna atopická dermatitida, doba aplikace se zkrátí.

K výkonům na sliznici pohlavních orgánů není třeba okluzivní krytí. Výkon je třeba zahájit ihned po odstranění krému.

U výkonů na bércových vředech se nanese silná vrstva přípravku EMLA a opatří se okluzivním krytím. Čištění se zahájí bez odkladu po odstranění krému.

Tuba s krémem EMLA je určena k jednorázovému použití, pokud se použije na bércové vředy. Tuba se zbytky obsahu se zlikviduje po každém použití u léčeného pacienta.

4.3 Kontraindikace

Známá přecitlivělost na lidokain a/nebo prilokain nebo lokální anestetika amidového typu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s defektní glukózo-6-fosfát dehydrogenázou, vrozenou či idiopatickou methemoglobinemií jsou citlivější k lékově navozeným projevům methemoglobinemie. U pacientů s defektní glukózo-6-fosfát dehydrogenázou je podání methylenové modři jako antidota při snižování hladin methemoglobinu neúčinné, může sama oxidovat hemoglobin, a proto se methylenová modř nemůže podat.

EMLA by neměla být aplikována na otevřené rány (kromě bércových vředů), neboť neexistuje dostatek údajů o absorpci.

Vzhledem k potenciálně zvýšené absorpci přes čerstvě oholenou kůži, je důležité řídit se doporučeními o dávkování, ošetřované ploše a době aplikace (viz bod 4.2).

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat při aplikaci přípravku EMLA u pacientů s atopickou dermatitidou. V tomto případě může být dostatečná doba aplikace 15-30 minut (viz bod 5.1). Doba aplikace delší než 30 minut u pacientů s atopickou dermatitidou může vést ke zvýšení výskytu lokálních cévních reakcí, zvláště zarudnutí v místě aplikace a někdy ke vzniku petechií a purpury (viz bod 4.8). Před prováděním kyretáže molusek u dětí s atopickou dermatitidou se doporučuje aplikovat krém po dobu 30 minut.

Při aplikaci přípravku EMLA do blízkosti očí je třeba postupovat zvláště opatrně, neboť EMLA může vyvolat podráždění oka a chemické poleptání očí (viz bod 4.8). Ztráta obranných reflexů také může vyvolat podráždění rohovky až její abrazi. Pokud již ke kontaktu s okem dojde, je třeba okamžitě vyplachovat oko vodou nebo fyziologickým roztokem a oko chránit, dokud se neobnoví normální oční citlivost.

Pokud se EMLA používá u dětí na jakékoli části těla, je třeba děti pečlivě sledovat, aby se zabránilo náhodnému samoaplikování přípravku EMLA do očí.

EMLA se nesmí aplikovat na porušenou membránu bubínku. Testy na laboratorních zvířatech prokázaly, že EMLA má ototoxické vlastnosti, pokud je instilována do středního ucha. Při aplikaci přípravku EMLA do vnějšího zvukovodu pokusným zvířatům s neporušeným bubínkem k tomuto projevu nedocházelo.

Pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) by měli být pečlivě sledováni, včetně monitorování EKG, neboť účinky na srdce mohou být aditivní.

Lidokain i prilokain mají baktericidní a antivirové vlastnosti v koncentracích vyšších než 0,5-2 %. V jedné klinické studii bylo prokázáno, že odpověď organismu na imunizaci BCG vakcinou nebyla ovlivněna předchozí aplikací přípravku EMLA v místě vakcinace, výsledky intrakutánní injekce živé vakciny je třeba sledovat.

EMLA krém obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát, který může vyvolávat kožní reakce.

Pediatrická populace
V klinických studiích nebyla prokázána účinnost přípravku EMLA při odběru kapilární krve z paty novorozenců lancetou.

U novorozenců/kojenců mladších než 3 měsíce byl běžně pozorován přechodný klinicky nevýznamný vzestup methemoglobinemie až 12 hodin po aplikaci přípravku EMLA v doporučených dávkách.

Pokud je překročena doporučená dávka, pacient má být sledován na systémové projevy nežádoucích účinků v důsledku methemoglobinemie (viz body 4.2, 4.8 a 4.9).

EMLA se nesmí používat
- u novorozenců/kojenců do 12 měsíců věku současně léčených induktory tvorby methemoglobinu
- u předčasně narozených dětí, tj. před 37. gestačním týdnem, neboť u nich existuje riziko vývoje zvýšených hladin methemoglobinu

Bezpečnost a účinnost přípravku EMLA na kůži a sliznici pohlavních orgánů u dětí mladších než 12 let nebyla stanovena.

Dostupné údaje u dětí neprokázaly adekvátní účinnost při obřízce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Prilokain ve vysokých dávkách může zvyšovat tvorbu methemoglobinu u pacientů léčených současně jinými léčivy známými jako induktory tvorby methemoglobinu (např. sulfonamidy, nitrofurantoin, fenytoin, fenobarbital). Tento výčet není konečný.

Při aplikaci vysokých dávek přípravku EMLA pacientům, kterým jsou podávána jiná lokální anestetika nebo jiné chemicky příbuzné látky, je nutné mít na zřeteli riziko systémové toxicity, neboť toxické účinky těchto přípravků jsou aditivní.

Specifické interakční studie s lidokainem/prilokainem a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) nebyly provedeny, ale zvýšená pozornost je v tomto případě na místě (viz též bod 4.4).

Léčiva, která snižují vylučování lidokainu (např. cimetidin nebo betablokátory), mohou vyvolat dosažení potenciálně toxických plazmatických koncentrací lidokainu, pokud je lidokain podáván opakovaně ve vysokých dávkách po delší dobu.

Pediatrická populace
Studie interakcí nebyly u dětí provedeny. Interakce jsou pravděpodobně podobné jako u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Ačkoliv je topická aplikace spojena pouze s nízkou mírou systémové absorpce, je třeba při použití přípravku EMLA u těhotných žen opatrnosti, neboť existují pouze omezené údaje o použití přípravku EMLA u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly žádné přímé či nepřímé vlivy na průběh březosti, embryonální a fetální vývoj, průběh vrhu a další vývoj. Reprodukční toxicita lidokainu nebo prilokainu byla prokázána po subkutánním/intramuskulárním podání vysokých dávek zásadně převyšujících expozici po topické aplikaci (viz bod 5.3).

Lidokain i prilokain přecházejí přes placentární bariéru a mohou být absorbovány tkáněmi plodu. Lidokain a prilokain byly aplikovány velkému počtu těhotných žen a ženám v reprodukčním věku. Nebyly přitom pozorovány žádné specifické známky poškození reprodukčních schopností, např. zvýšený výskyt malformací a jiné přímé i nepřímé škodlivé vlivy na plod.

Kojení
Lidokain, a se vší pravděpodobností i prilokain, se vylučují do mateřského mléka. Vyloučené množství je tak malé, že riziko pro kojence prakticky neexistuje, pokud je dodrženo doporučené dávkování přípravku. Přípravek EMLA lze podat v průběhu kojení, pokud je to klinicky žádoucí.

Fertilita
Studie na zvířatech neprokázaly škodlivý vliv na fertilitu samců a samic laboratorních potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V doporučených dávkách nemá EMLA žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky se vztahují k místu podání (přechodné lokální reakce v místě aplikace), které jsou hlášeny často.

Tabulkové přehledy nežádoucích účinků
Výskyt nežádoucích účinků ve spojitosti s léčbou přípravkem EMLA jsou uvedeny v tabulce níže. Údaje v tabulce jsou odvozeny od hlášení z klinických studií a/nebo poregistračního použití. Frekvence nežádoucích účinků jsou uvedeny podle tříd orgánových systemů MedDRA a na úrovni preferenčních termínů.
V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle následujících kategorií četností: velmi časté (≥ 1/10), časté (1/100 až < 1/10), méně časté (1/1000 až < 1/100), vzácné (1/10 000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé kategorie četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Není známo**
Poruchy krve a lymfatického systému			Methemoglobinemie[1]	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita[1, 2, 3] Anafylaktický šok[1, 2, 3]	
Poruchy oka			Iritace rohovky[1]	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Purpura[1], petechie[1] (zvláště po delší době aplikace u dětí s atopickou dermatitidou nebo mollusca contagiosa)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit pálení[2, 3] Svědění v místě aplikace[2, 3]	Pocit pálení[1] Iritace v místě aplilkace[3] Svědění v místě		

	Erytém v místě aplikace [1, 2, 3] Edém v místě aplikace[1, 2, 3] Horkost v místě aplikace[2, 3] Zblednutí v místě aplikace[1, 2, 3]	aplikace[1] Parestézie v místě aplikace[2] např. brnění Horkost v místě aplikace[1]		
Poranění, otravy a procedurální komplikace				Chemické poleptání oka (viz bod 4.4)

[1] Kůže
[2] Sliznice pohlavních orgánů
[3] Bércový vřed

Pediatrická populace
Frekvence, druh a závažnost nežádoucích účinků u pediatrické populace je podobná jako u dospělých kromě methemoglobinemie, která je častěji pozorována, často ve spojitosti s předávkováním (viz bod 4.9), u novorozenců a kojenců do 12 měsíců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek .

4.9 Předávkování

Vzácně byly hlášeny významné klinické projevy methemoglobinemie. Prilokain může ve vysokých dávkách zvyšovat hladiny methemoglobinu, zvláště u citlivých jedinců (viz bod 4.4), při příliš častém dávkování u novorozenců a kojenců ve věku do 12 měsíců (viz bod 4.2) a ve spojitosti s jinými látkami indukujícími tvorbu methemoglobinu (např. sulfonamidy, nitrofurantoin, fenytoin a fenobarbital). V případě zvýšené frakce methemoglobinu mohou pulzní oxymetry nadhodnocovat aktuální saturaci kyslíkem, což je třeba vzít v úvahu; proto může být v případech podezření na methemoglobinemii vhodné monitorovat saturaci kyslíken CO-oxymetrií.

Klinicky závažnou methemoglobinemii je nutné léčit podáním pomalé intravenózní injekce methylenové modři (viz též bod 4.4).

Pokud by se manifestovaly jiné příznaky systémové toxicity, lze očekávat podobné příznaky jako po podání lokálních anestetik jinými cestami podání. Toxicita lokálních anestetik se projevuje excitací centrální nervové soustavy (CNS) a v těžkých případech naopak jejím útlumem a útlumem kardiovaskulárního systému. Těžké

neurologické příznaky (křeče a útlum CNS) musí být léčeny symptomaticky podporou dýchání a podáním antikonvulziv, oběhové příznaky se léčí podle běžných doporučení pro resuscitaci.

Vzhledem k tomu, že rychlost absorpce přes neporušenou kůži je pomalá, pacienti by měli být po urgentním zásahu sledováni na projevy toxicity po dobu několika hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokální anestetika, amidy. ATC klasifikace: N01B B20

Mechanismus účinku
Přípravek EMLA vyvolává kožní anestezii tím, že dochází k uvolňování a průniku lidokainu a prilokainu z krému do epidermálních a dermálních vrstev kůže a ke kumulaci lidokainu a prilokainu v blízkosti kožních receptorů pro bolest a nervových zakončení.

Lidokain a prilokain jsou lokální anestetika amidového typu. Stabilizují membránu neuronu tím, že inhibují iontovou výměnu nutnou pro vznik a vedení vzruchu nervovým vláknem a tím vyvolávají lokální anestezii. Kvalita anestezie závisí na době aplikace a aplikované dávce lokálního anestetika.

Kůže
Přípravek EMLA se podává na neporušenou kůži a překryje se okluzivním obvazem. Doba potřebná k dosažení spolehlivé anestezie kůže je 1-2 hodiny v závislosti na druhu výkonu. Na většině míst těla s výjimkou kůže obličeje a pohlavních orgánů mužů se lokálně anestetický účinek zvyšuje při prodloužení doby aplikace z 1 na 2 hodiny. Maximálního lokálně anestetického účinku na přední straně hlavy a na tvářích je dosaženo za 30-60 minut vzhledem k tenké kůži a vysokému tkáňovému průtoku krve. Podobně je dosaženo lokální anestezie mužských pohlavních orgánů po 15 minutách. Délka trvání anestezie po aplikaci přípravku EMLA po dobu 1 až 2 hodiny je nejméně 2 hodiny po odstranění krému. V obličeji je doba trvání anestezie kratší. EMLA je stejně účinná a má stejný nástup anestetického účinku u různých typů pleti od světlé až po tmavě pigmentovanou (kožní typy I až VI).

V klinických studiích nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti a bezpečnosti (včetně doby nástupu anestezie) mezi staršími (65-96 let) a mladšími pacienty při aplikaci přípravku EMLA na neporušenou kůži.

EMLA vyvolává bifázickou vaskulární odpověď; po úvodní vazokonstrikci následuje vazodilatace v místě aplikace (viz bod 4.8). Bez ohledu na vaskulární odpověď usnadňuje EMLA vpich injekční jehly ve srovnání s krémem obsahujícím placebo. U pacientů s atopickou dermatitidou se objevuje podobná, ale krátkodobější vaskulární reakce. Erytém se objevuje již za 30-60 minut, což lze vysvětlit rychlejším průnikem léčivých látek přes kůži (viz bod 4.4). EMLA může vyvolat přechodné ztluštění kůže, částečně vzhledem k hydrataci kůže pod okluzivním krytím. Tloušťka kůže se na vzduchu snižuje v průběhu 15 minut.
Hloubka kožní anestezie se zvyšuje s dobou aplikace. U 90 % pacientů je kožní anestezie dostatečná pro použití bioptických klíštek (o průměru 4 mm) do hloubky 2 mm, resp. 3 mm po aplikaci přípravku EMLA po dobu 60 minut, resp. 120 minut.

Použití přípravku EMLA před podáním očkovací látky proti spalničkám-příušnicím-zarděnkám, intramuskulární inaktivované vakcině proti záškrtu-černému kašli-tetanu, vakcině proti polioviru-*Hemophilus influenzae* skupiny b nebo hepatitidě B neovlivňuje průměrné titry protilátek, rozsah sérokonverze a podíl úspěšně imunizovaných pacientů ve srovnání s placebem.

Sliznice pohlavních orgánů
Průnik léčivých látek sliznicí pohlavních orgánů je rychlejší, což má za následek i rychlejší nástup anestezie ve srovnání s aplikací na kůži.

Po aplikaci přípravku EMLA na sliznici ženských pohlavních orgánů po dobu 5-10 minut se délka účinné analgezie měřené jako odezva na stimulaci argonovým laserem vyvolávající ostrou bodavou bolest pohybovala v rozmezí 15-20 minut (s individuální variabilitou v rozmezí 5-45 minut).

Bércové vředy
Spolehlivé anestezie pro čištění bércových vředů je u většiny pacientů dosaženo v průběhu 30 minut. Aplikace až po dobu 60 minut může dále prohloubit anestezii. Čištění vředové léze by mělo následovat do 10 minut po odstranění krému. Nejsou k dispozici klinické údaje předpokládající delší dobu čekání. EMLA snižuje vnímání bolesti po zákroku po dobu až 4 hodin. EMLA snižuje počet opakovaných zákroků nutných k vyčištění vředové léze ve srovnání s krémem obsahujícím placebo. Nebyl pozorován nepříznivý vliv krému na hojení a bakteriální flóru bércových vředů.

Pediatrická populace
V klinických studiích bylo zařazeno více než 2300 pediatrických pacientů všech věkových kategorií a byla prokázána účinnost při vpichu jehly (punkce, kanyla, s.c. a i.m. podání vakcin, lumbální punkce), léčba cévních lézí laserem, kyretáž molusca contagiosa. EMLA snižuje vnímání bolesti jak při vpichu jehly, tak při injekční vakcinaci. U neporušené kůže se analgetická účinnost zvyšuje při době aplikace od 15 do 90 minut, avšak u vaskulárních lézí nebyla prokázána výhoda při aplikaci po dobu 90 minut ve srovnání se 60 minutami. Nebyla prokázána výhoda přípravku EMLA ve srovnání s placebem při použití kapalného dusíku pro kryoterapii běžných bradavic. Nebyla prokázána adekvátní účinnost při obřízce.

V 11 klinických studiích u novorozenců bylo prokázáno, že maximálních koncentrací methemoglobinu je dosaženo 8 hodin po epikutánním podání přípravku EMLA, jsou klinicky nevýznamné při dodržení doporučených dávek a vracejí se k normálním hodnotám po přibližně 12-13 hodinách. Tvorba methemoglobinu je podmíněna celkovým množstvím prilokainu absorbovaného přes kůži a může se tedy zvyšovat při delší době aplikace přípravku EMLA.

Použití přípravku EMLA před podáním očkovacích látek proti spalničkám-příušnicím-zarděnkám nebo intramuskulární vakcině proti záškrtu-černému kašli-tetanu-inaktivovanému polioviru-*Hemophilus influenzae* skupiny b nebo hepatitidě B neovlivňuje průměrné titry protilátek, rozsah sérokonverze, nebo podíl úspěšně imunizovaných pacientů ve srovnání s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace
Systémová absorpce lidokainu a prilokainu z přípravku EMLA závisí na dávce, ošetřené ploše a době aplikace. Dalšími faktory jsou tloušťka kůže (která se mění v různých částech těla), další podmínky, jako je kožní onemocnění a oholení kůže. Po aplikaci na bércové vředy může absorpci ovlivnit charakter bércových vředů. Plazmatické koncentrace prilokainu po aplikaci přípravku EMLA jsou o 20-60 % nižší než lidokainu, což je způsobeno větším distribučním objemem a rychlejší eliminací. Hlavní cestou eliminace pro lidokain i prilokain je jaterní metabolismus a vylučování metabolitů ledvinami. Rozsah metabolismu a clearance lokálních anestetik po topické aplikaci přípravku EMLA je řízen rychlostí absorpce. Z tohoto důvodu má snížená clearance, např. u pacientů s těžkým poškozením funkce jater, pouze omezený vliv na systémové plazmatické koncentrace po jednorázové dávce přípravku EMLA a po opakovaném krátkodobém (až 10 dnů) podávání jednou denně.

Příznaky toxicity u obou lokálních anestetik jsou ve zvýšené míře zjevné při zvyšování plazmatických koncentrací z 5 na 10 μg/ml. Je třeba pamatovat na to, že toxicita lidokainu a prilokainu má aditivní character.

Intaktní kůže

Po aplikaci přípravku EMLA na stehno *dospělého* člověka (60 g krému na plochu 400 cm^2 po dobu 3 hodiny) byl rozsah absorpce lidokainu a prilokainu přibližně 5 %. Maximálních plazmatických koncentrací (průměr 0,12 μg/ml, resp. 0,07 μg/ml) bylo dosaženo asi za 2-6 hodin po aplikaci.

Po aplikaci (10 g/100 cm^2 po dobu 2 hodin) na tvář byl rozsah absorpce přibližně 10 %. Maximálních plazmatických koncentrací (průměr 0,16 µg/ml, resp. 0,06 µg/ml) bylo dosaženo asi za 1,5-3 hodiny.

Ve studiích s odběrem kožních štěpů u dospělých vedla aplikace po dobu až 7 hodin 40 minut na stehno nebo horní část paže na plochu až 1500 cm^2 k maximálním plazmatickým koncentracím nepřevyšujícím 1,1 µg/ml pro lidokain a 0,2 µg/ml pro prilokain.

Sliznice pohlavních orgánů
Po aplikaci 10 g přípravku EMLA na sliznici pochvy po dobu 10 minut byla maximální plazmatická koncentrace lidokainu, resp. prilokainu (průměr 0,18 µg/ml, resp. 0,15 µg/ml) dosažena za 20-45 minut.

Bércové vředy

Po jednorázové aplikaci 5 až 10 g krému EMLA na bércové vředy o celkové ploše až 64 cm^2 po dobu 30 minut byla maximální plazmatická koncentrace lidokainu (rozmezí 0,05-0,25 µg/ml, v jednom případě 0,84 µg/ml) a prilokainu (0,02-0,08 µg/ml) dosažena za 1 až 2,5 hodiny.

Po aplikaci krému EMLA na bércové vředy o celkové ploše až 50-100 cm^2 po dobu 24 hodin byla maximální plazmatická koncentrace lidokainu (0,19-0,71 µg/ml) a prilokainu (0,06-0,28 µg/ml) obvykle dosažena za 2-4 hodiny.

Po opakované aplikaci 2-10 g přípravku EMLA na bércové vředy o celkové ploše až 62 cm^2 po dobu 30- 60 minut 3-7krát za týden a až 15 dávek v průběhu 1 měsíce nebyla zjištěna kumulace lidokainu a jeho metabolitů monoglycinxylididu a 2,6-xylidinu, resp. prilokainu a jeho metabolitu o-toluidinu v plazmě. Maximální plazmatické koncentrace pro lidokain, monoglycinxylidid a 2,6-xylidin byly 0,41 µg/ml, 0,03 µg/ml a 0,01 µg/ml. Maximální plazmatické koncentrace pro prilokain a o-toluidin byly 0,08 µg/ml a 0,01 µg/ml.

Po opakovaném podání 10 g přípravku EMLA na chronické bércové vředy na plochu v rozmezí 62-160 cm^2 po dobu 60 minut jednou denně po dobu 10 po sobě jdoucích dnů byla průměrná celková maximální koncentrace lidokainu a prilokainu 0,6 µg/ml. Maximální koncentrace nezávisí na věku pacienta, ale je významně

($p < 0,01$) závislá na ploše bércových vředů. Zvětšení plochy bércového vředu o 1cm^2 vede ke zvýšení C_{max} pro lidokain a prilokain celkem o 7,2 ng/ml. Celková maximální plazmatická koncentrace lidokainu a prilokainu je menší než jedna třetina koncentrace, která je spojena s toxickými projevy, a bez zjevné kumulace po 10 dnech.

Zvláštní populace Starší pacienti
Plazmatické koncentrace lidokainu a prilokainu po aplikaci přípravku EMLA na neporušenou kůži u geriatrických a negeriatrických pacientů jsou velmi nízké a dostatečně vzdálené od potenciálně toxických hladin.

Pediatrická populace
Plazmatické koncentrace lidokainu a prilokainu u pediatrických pacientů různých věkových kategorií po aplikaci přípravku EMLA jsou též nižší než potenciálně toxické hladiny. Viz tabulka 4.

Tabulka 4 Plazmatické koncentrace lidokainu a prilokainu po aplikaci přípravku EMLA u pacientů různých věkových kategorií od 0 měsíců do 8 let

Věk	**Aplikované množství krému**	**Doba aplikace krému na kůži**	**Plazmatická koncentrace [ng/ml]**	
			lidokain	**prilokain**
0-3 měsíce	1 g/10 cm^2	1 hodina	135	107
3-12 měsíců	2 g/16 cm^2	4 hodiny	155	131

2-3 roky	10 g/100 cm^2	2 hodiny	315	215
6-8 let	10-16 g/100-160 cm^2 (1 g/10 cm^2)	2 hodiny	299	110

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích u zvířat byly toxické projevy zaznamenané po vysokých dávkách lidokainu nebo prilokainu nebo obou látek v kombinaci složeny z účinků na centrální nervový systém a kardiovaskulární systém. Při kombinaci obou látek byly patrné jen aditivní účinky bez známek synergismu nebo neočekávaných toxických projevů. U obou látek byla potvrzena nízká akutní toxicita po perorálním podání, což dává předpoklad pro dobrý bezpečnostní profil při náhodném požití přípravku EMLA. Ve studiích na reprodukční toxicitu byla pozorována embryotoxicita nebo fetotoxicita lidokainu u dávek 25 mg/kg s.c. u králíků a u prilokainu u dávek od 100 mg/kg i.m. u laboratorních potkanů. Lidokain nemá žádný vliv na postnatální vývoj mláďat laboratorních potkanů u dávek nižších než jsou toxické dávky pro samici. Nebylo pozorováno poškození fertility samic a samců laboratorních potkanů lidokainem nebo prilokainem. Lidokain přechází přes placentární bariéru běžnou difuzí. Poměr mezi embryofetální dávkou a sérovou koncentrací u matky je 0,4 až 1,3.

Žádná z obou látek neměla mutagenní vlastnosti v testech na genotoxicitu in vitro a in vivo. Studie na kancerogenitu nebyly provedeny s látkami samotnými ani jejich kombinací s ohledem na indikace a trvání terapeutického použití těchto léčivých látek.

Metabolit lidokainu, 2,6-dimethylanilin, a metabolit prilokainu, o-toluidin, mají genotoxické aktivity. V neklinických toxikologických studiích bylo prokázáno, že tyto metabolity mají při dlouhodobé expozici kancerogenní potenciál. Hodnocení rizika pro člověka srovnáním maximální expozice při intermitentním podání lidokainu a prilokainu s expozicí v neklinických studiích ukazuje na dostatečný bezpečnostní profil přípravku při klinickém podávání.

Byla prokázána dobrá lokální snášenlivost emulze lidokainu a prilokainu v hmotnostním poměru 1:1, krému nebo gelu na neporušené i porušené kůži a sliznicích.

Po jednorázové aplikaci emulze lidokainu a prilokainu v hmotnostním poměru 1:1 v dávce 50 mg/g do oka pokusných zvířat byla pozorována významná iritace. Jedná se o stejnou koncentraci a podobnou aplikační formu jako přípravek EMLA. Tato lokální reakce může být ovlivněna vyšší hodnotou pH přípravku (přibližně 9), ale pravděpodobně částečně i iritačním potenciálem lokálních anestetik samotných.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Karbomer 974 P, glyceromakrogol-hydroxystearát, hydroxid sodný, čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková tuba, uvnitř lakovaná, PP uzávěr, krabička.

Velikost balení: 1x30 g.

Upozornění:
Text na tubě je v cizím jazyce. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření před použitím nebo podáním léčivého přípravku
Osoby, které často aplikují nebo odstraňují krém, by měly zajistit, že je vyloučen kontakt s přípravkem, aby se vyloučilo riziko vývoje hypersensitivity.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Souběžný dovozce:
Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

01/942/97-C/PI/033/19

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 7. 2020
Datum prodloužení registrace: 26. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 7. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.