

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Emla 25 mg/g + 25 mg/g krem

2. INNIHALDSLÝSING

1 g af kremi inniheldur 25 mg af lidocaini og 25 mg af prilocaini.

Hjálparefni með þekkta verkun: macrogolglýserólhýdroxýsterat 19 mg/g (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Krem

Hvítt, einsleitt krem

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

EMLA krem er ætlað til notkunar sem:

- Staðdeyfing á húð fyrir:
 - ástungur, t.d. uppsetningu æðaleggs eða blóðsýnatöku;
 - minniháttar skurðaðgerðir á líkamsyfirborði; hjá fullorðnum og börnum
- Staðdeyfing á slímhúð kynfæra, t.d. fyrir minniháttar skurðaðgerðir eða inndælingu staðdeyfilyfs (infiltration); hjá fullorðnum og börnum ≥ 12 ára
- Staðdeyfing í fótasárum til að auðvelda hreinsun þeirra, eingöngu hjá fullorðnum

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og unglíngar

Nánari upplýsingar varðandi ábendingar eða aðgerðir, skammta og notkunartíma eru í töflum 1 og 2. Vísað er í *Lyfjagjöf* varðandi frekari leiðbeiningar um rétta notkun.

Tafla 1 Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri

Ábending/aðgerð	Skammtur og notkunartími
Húð	
Minniháttar aðgerðir, t.d. þegar sett er upp nál og skurðaðgerðir á staðbundnum vefjaskemmdum.	2 g (u.þ.b. hálf 5 g túpa) eða u.þ.b. 1,5 g /10 cm ² í 1 til 5 klst ¹⁾ .
Meðhöndlun húðar sem er nýrökuð á stóru svæði, t.d. háreyðing með laser (sjúklingur notar sjálfur)	Hámarksskammtur: 60 g. Hámarksstærð svæðis sem má meðhöndla: 600 cm ² í minnst 1 klst., mest 5 klst ¹⁾ .
Aðgerðir á stærra húðsvæði á sjúkrahúsi, t.d. ágræðsla húðlags (split-skin grafting).	U.þ.b. 1,5-2 g/10 cm ² í 2 til 5 klst ¹⁾ .
Húð á kynfærum karla Fyrir inndælingu staðeyfilyfs	1 g/10 cm ² í 15 mínútur
Húð á kynfærum kvenna Fyrir inndælingu staðeyfilyfs ²⁾	1-2 g/10 cm ² í 60 mínútur
Slímhúð kynfæra	
Aðgerðir á staðbundnum vefjaskemmdum, t.d. brotnám á kynfæravörtum (condylomata acuminata) og fyrir inndælingu staðeyfilyfs	U.þ.b. 5-10 g af kremi í 5-10 mínútur ^{1) 3) 4)} .
Skaf úr leghálsi	10 g í hliðlæg leggangahvolf í 10 mínútur.
Fótasár	
<u>Eingöngu fullorðnir</u> Hreinsun á fótasárum	U.þ.b. 1-2 g/10 cm ² allt að 10 g á fótasárið/-in ^{3) 5)} . Notkunartími: 30-60 mínútur.

¹⁾ Ef kremið er notað lengur dregur úr staðeyfingu.

²⁾ Þegar EMLA eitt og sér var borið á húð á kynfærum kvenna í 60 eða 90 mínútur náðist hvorki nægjanleg staðeyfing fyrir hitahleypingu (thermocautery) né gegnhitun (diathermy) kynfæravarta.

³⁾ Plasmáþéttni hefur ekki verið mæld hjá sjúklingum sem fá stærri skammta en >10 g, (sjá einnig kafla 5.2)

⁴⁾ Minnka skal hámarksskammt EMLA á slímhúð kynfæra hlutfallslega hjá unglingum sem eru léttari en 20 kg.

⁵⁾ EMLA hefur verið notað við hreinsun á fótasárum allt að 15 sinnum á 1 til 2 mánuðum án þess að dregið hafi úr verkun þess eða að fjöldi eða alvarleiki aukaverkana hafi aukist.

Börn

Tafla 2 Börn 0-11 ára

Aldurshópur	Aðgerð	Skammtur og notkunartími
	Minniháttar aðgerðir, t.d. uppsetning á nál og skurðaðgerðir á staðbundnum vefjaskemmdum.	U.þ.b. 1 g/10 cm ² í eina klukkustund (sjá nánar fyrir neðan)
Nýburar og ungbörn 0-2 mánaða ^{1) 2) 3)}		Allt að 1 g og 10 cm ² í eina klukkustund ⁴⁾
Ungbörn 3-11 mánaða ^{1) 2)}		Allt að 2 g og 20 cm ² í eina klukkustund ⁵⁾
Börn 1-5 ára		Allt að 10 g og 100 cm ² í 1-5 klukkustundir ⁶⁾
Börn 6-11 ára		Allt að 20 g og 200 cm ² í 1-5 klukkustundir ⁶⁾
Börn með ofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis)	Áður en frauðvörtur eru skafnar af	Notkunartími: 30 mínútur

¹⁾ Nýburum og ungbörnum yngri en 3 mánaða skal einungis gefa einn skammt á 24 klst. fresti. Börnum eldri en 3 mánaða má ekki gefa fleiri en 2 skammta á 24 klst. og skulu að minnsta kosti 12 klst. líða á milli, sjá kafla 4.4 og 4.8.

²⁾ Af öryggisástæðum skal ekki nota EMLA hjá ungbörnum allt að 12 mánaða að aldri, sem fá meðferð með methemóglóbín örvandi lyfjum (methemoglobin-inducing agents), sjá kafla 4.4 og 4.8.

³⁾ Af öryggisástæðum skal ekki nota EMLA hjá nýburum sem eru fæddir fyrir viku 37, sjá kafla 4.4.

⁴⁾ Ekki eru til gögn um notkun lengur en 1 klst.

⁵⁾ Engin klínískt marktæk hækkun á methemóglóbíngildum hefur mælst eftir allt að 4 klst. notkun á 16 cm².

⁶⁾ Ef kremið er notað lengur dregur úr staðdeyfinu.

Öryggi og verkun notkunar EMLA á húð og slímhúð kynfæra hafa ekki verið staðfest hjá börnum yngri en 12 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar um börn sýna ekki fram á nægjanlega verkun við umskurð.

Aldraðir

Ekki þarf að minnka skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að minnka stakan skammt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjagjöf

Notkun á húð

Notið tappann til að gata varnarhimnu túpunnar.

1 g af EMLA úr áltúpu sem inniheldur 30 g svarar til um 3,5 cm af útdregnu kremi. Ef skammtar þurfa að vera nákvæmir til að koma í veg fyrir ofskömmtum (þ.e. við skammta sem eru nálægt hámarksskömmtum fyrir nýbura eða ef bera þarf kremið á tvisvar sinnum á 24 klst.) má nota sprautu þar sem 1 ml = 1 g.

Berið þykkt lag af EMLA á húðina, þ.m.t. húð á kynfærum, og hyljið með loftþéttum umbúðum. Þegar kremið er notað á stærri svæði, t.d. við ágræðslu húðlags (split-skin grafting), skal setja teygjanlegt sárabindi ofan á loftþétta umbúðirnar svo að kremið dreifist jafnt og til að verja svæðið. Við ofnæmishúðbólgu skal notkunartími vera styttri.

Við staðdeyfinu í slímhúð kynfæra þarf ekki að nota loftþéttar umbúðir. Hefja skal aðgerðina strax eftir að kremið hefur verið fjarlæggt.

Við staðdeyfinu í fótasár skal bera þykkt lag af EMLA og hylja svo með loftþéttum umbúðum. Hefja skal hreinsunina strax eftir að kremið hefur verið fjarlæggt.

EMLA túpan er til notkunar í eitt skipti þegar kremið er notað á fótasár: Fleygið túpunni ásamt því sem eftir kann að vera í túpunni, hverju sinni sem sjúklingur hefur verið meðhöndlaður.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir lidocaini og/eða prilocaini eða staðdeyfilyfjum af amíðflokki eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með glúkósa-6-fosfat dehydógenasa skort eða meðfæddan eða sjálfvakinn methemóglóbíndreyra eru útsettari fyrir methemóglóbíndreyra af völdum lyfja. Hjá sjúklingum með glúkósa-6-fosfat dehydógenasa skort dregur mótefnið metýlenblámi ekki úr þéttni methemóglóbíns, og getur sjálft oxað hemóglóbín, og því er ekki hægt að veita meðferð með metýlenbláma.

Vegna takmarkaðra upplýsinga um frásög má ekki bera EMLA á opin sár (nema fótasár).

Vegna hugsanlega aukins frásogs á nýrakaðri húð er mikilvægt að fylgja ráðlögðum skömmtum, stærð svæðis og notkunartíma (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar við notkun EMLA hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu. Styttri notkunartími, 15-30 mínútur, getur verið nægjanlegur (sjá kafla 5.1). Hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu getur lengri notkunartími en 30 mínútur aukið líkur á staðbundnum áhrifum á æðar, sértaklega roða á notkunarstað, og í nokkrum tilfellum depilblæðingum og purpura (sjá kafla 4.8). Áður en frauðvörtur eru skafnar af börnum með ofnæmishúðbólgu, er mælt með að kremið sé látið vera á í 30 mínútur.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun EMLA þegar það er borið á húð nálægt augum þar sem lyfið getur valdið ertingu og efnabruna í augum (sjá kafla 4.8). Einnig geta verndandi viðbrögð tapast, sem getur orsakað ertingu í glæru og jafnvel fleiðri. Ef lyfið berst í auga skal hreinsa það strax með vatni eða natríumklóríð lausn og hlífa auganu þar til deyfingin fer úr því.

Þegar EMLA er notað á einhvern hluta líkamans hjá börnum, skal fylgjast vel með börnunum til þess að koma í veg fyrir að þau beri EMLA í augun af slysi.

EMLA skal ekki bera á skaddaða hljóðhimnu. Rannsóknir á tilraunadýrum sýna að EMLA hefur eiturverkanir á heyrn þegar það er notað í miðeyra. Hins vegar sýndu tilraunadýr með óskaddaða hljóðhimnu engin óeðlileg viðbrögð við notkun á EMLA í hlust.

Sjúklingar sem fá meðferð með lyfjum af flokki III við hjartsláttartruflunum (t.d. amiodaroni) eiga að vera undir nánú eftirliti og hafa skal í huga að taka hjartarafrit þar sem áhrif á hjarta geta verið samleggjandi.

Lidocain og prilocain hafa bakteríudrepandi og veirueyðandi verkun í þéttni yfir 0,5-2%. Jafnvel þótt ein klínísk rannsókn bendi til að EMLA hafi engin áhrif á ónæmissvörun sé það notað fyrir gjöf BCG bóluefnis, á með vísan í framangreint að fylgjast náið með árangrinum eftir gjöf lifandi bóluefnis í húð.

EMLA inniheldur macrogolglýserólhýdroxýsterat sem getur valdið húðviðbrögðum.

Börn

Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á verkun EMLA við hælaástungu hjá nýburum.

Hjá nýburum/ungbörnum/ yngri en þriggja mánaða er algengt að tímabundin klínískt ómarktæk hækkun á methemóglóbíni í blóði sjáist í allt að 12 klst. eftir notkun EMLA innan ráðlagðs skammtabils.

Ef gefinn er stærri en ráðlagður skammtur skal fylgjast með sjúklingnum m.t.t. altækra aukaverkana af völdum methemóglóbíndreyra (sjá kafla 4.2, 4.8 og 4.9).

Ekki skal nota EMLA:

- hjá nýburum/ungbörnum að 12 mánaða aldri sem fá meðferð með methemóglóbín örvandi lyfjum (methaemoglobin-inducing agents).
- hjá fyrirburum, ef meðgöngulengd er styttri en 37 vikur þar sem hætta er á hækkuðum methemóglóbíngildum.

Öryggi og verkun notkunar EMLA á húð og slímhúð kynfæra hafa ekki verið staðfest hjá börnum yngri en 12 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar um börn sýna ekki fram á nægjanlega verkun við umskurð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í stórum skömmtum getur prilocain valdið aukningu á methemóglóbíngildum, sérstaklega í tengslum við methemóglóbín örvandi lyf (t.d. sulfonamid, nitrofurantoin, fenytoin, fenobarbital). Listinn er ekki tæmandi.

Ef stórir skammtar af EMLA eru notaðir skal hafa í huga aukna hættu á altækum eiturverkunum til viðbótar hjá sjúklingum sem fá önnur staðdefilyf eða lyf sem eru skyld staðdefilyfjum að byggingu, vegna þess að eiturverkanirnar eru samleggjandi.

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum lidocains/prilocains og lyfja af flokki III við hjartsláttartruflunum (t.d. amiodaroni) en mælt er með að varúðar sé gætt (sjá einnig kafla 4.4).

Lyf sem draga úr úthreinsun lidocains (t.d. cimetidin eða betablokkar) geta valdið plasmabéttni sem hugsanlega getur haft skaðleg áhrif, þegar lidocain er notað endurtekið í stórum skömmtum á löngu tímabili.

Börn

Sérstakar milliverkanarannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá börnum. Milliverkanir eru líklega þær sömu og hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Þó að altækt frásög sé ekki mikið við staðbundna notkun skal nota EMLA með varúð hjá þunguðum konum þar sem ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun EMLA hjá þunguðum konum. Hins vegar benda dýrarannsóknir hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Sýnt hefur verið fram á skaðleg áhrif á æxlun þegar lidocain eða prilocain er gefið undir húð/í vöðva í stórum skömmtum þar sem útsetning er langtum meiri en sú sem sést við staðbundna notkun (sjá kafla 5.3).

Lidocain og prilocain fara yfir fylgju og geta frásogast í vefi fósturs. Gera má ráð fyrir að stór hópur þungaðra kvenna og kvenna á barneignaraldri hafi notað lidocain og prilocain. Enn sem komið er hefur ekki verið greint frá neinum sérstökum truflunum á æxlun t.d. hvorki aukinni tíðni vansköpunar né öðrum beinum eða óbeinum skaðlegum áhrifum á fóstur.

Brjóstagjöf

Lidocain, og að öllum líkindum einnig prilocain, skiljast út í brjóstamjólk, en í svo litlum mæli að yfirleitt er engin hættu á að það hafi áhrif á barnið þegar ráðlagðir skammtar eru notaðir. Nota má EMLA meðan á brjóstagjöf stendur ef klínísk þörf er fyrir hendi.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt fram á áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvendýrum hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

EMLA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þegar ráðlagðir skammtar eru notaðir.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru tengdar viðbrögðum á notkunarstað (tímabundin staðbundin viðbrögð á notkunarstað), tíðniflokkunin er algeng.

Tafla með aukaverkunum

Tíðni aukaverkana sem tengjast notkun EMLA er í töflunni hér að neðan. Í töflunni eru aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir líffæraflokkum (SOC) og tíðniflokkun.

Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3 Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Methemóglóbíndreyri	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi ^{1, 2, 3}	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar				Efnabruni í augum (sjá kafla 4.4)
Augu			Erting glæru	
Húð og undirhúð			Purpuri ¹ , depilblæðingar í húð ¹ (einkum eftir að kremið hefur verið lengi á hjá börnum með ofnæmishúðbólgu eða frauðvörtur)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sviðatilfinning ^{2, 3} Kláði á notkunarstað ^{2, 3} Roði á notkunarstað ^{1, 2, 3} Þroti á notkunarstað ^{1, 2, 3} Hitatilfinning á notkunarstað ^{2, 3} Fölvi á notkunarstað ^{1, 2, 3}	Sviðatilfinning ¹ Erting á notkunarstað ³ Kláði á notkunarstað ¹ Doði á notkunarstað ² t.d. náladofi Hitatilfinning á notkunarstað ¹		

¹ Húð

² Slímhúð kynfæra

³ Fótasár

Börn

Tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana er svipaður hjá börnum og fullorðnum, nema methemóglóbíndreyri, sem er algengari, oftast í tengslum við ofskömmtnun (sjá kafla 4.9), hjá nýburum og ungbörnum á aldrinum 0 til 12 mánaða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Mjög sjaldan hefur verið greint frá klínískt marktækum methemóglóbíndreyra. Í stórum skömmtnum getur prilocain valdið hækkun methemóglóbíngilda, sérstaklega hjá næmum einstaklingum (kafla 4.4), þegar lyfið er gefið nýburum og ungbörnum yngri en 12 mánaða of ört (kafla 4.2) og ef það er notað

ásamt methemóglóbín örvasandi lyfjum (t.d. sulfonamíði, nitrofurantoini, fenytoini og fenobarbitali). Hafa skal í huga að púlssúrefnismælar geta ofmetið raunverulega súrefnismettun ef methemóglóbín gildi hafa hækkað; því getur verið betra að fylgjast með súrefnismettun með blóðgasgreini (co-oximetry), ef grunur er um methemóglóbíndreyra.

Klínískt marktækan methemóglóbíndreyra skal meðhöndla með hægri inndælingu metýlenbláa (methylene blue) í bláæð (sjá einnig kafla 4.4).

Komi fram önnur einkenni um almennar eiturvekanir, eru vísbendingar þar um væntanlega svipaðar þeim sem sjást eftir gjöf staðeyfilyfja með öðrum íkomuleiðum. Eitranir af völdum staðeyfilyfja einkennast af örvun taugakerfisins og í alvarlegum tilvikum bælingu á miðtaugakerfi og hjarta- og æðakerfi. Við alvarleg einkenni frá taugakerfi (krampar, bæling á miðtaugakerfi) skal veita meðferð eftir einkennum með öndunarhjálp og notkun krampaleysandi lyfja; einkenni frá blóðrás skal meðhöndla samkvæmt leiðbeiningum um endurlífgun.

Þar sem frásög í gegnum óskaddaða húð er hægt skal fylgjast vel með sjúklingi sem sýnir merki um eitrun í nokkrar klukkustundir frá því bráðameðferð er veitt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Staðeyfilyf, amíð, ATC-flokkur: N01B B20

Verkunarháttur

EMLA veldur staðeyfingu í húð þegar lidocain og prilocain losna úr kreminu og berast inn í leður- og húðþekjulög og við sársaukaviðtaka og taugaenda í húðinni.

Lidocain og prilocain eru staðeyfilyf af flokki amíða. Bæði auka þau stöðugleika taugahimna með því að hamla jónaflæði sem nauðsynlegt er til örvunar og leiðni taugaboða og valda þannig staðeyfingu. Styrkur staðeyfingar er háður notkunartíma og skammti lyfsins.

Húð

EMLA er borið á óskaddaða húð undir loftþéttum umbúðum. Sá tími sem tekur að ná nægjanlegri staðeyfingu á heilli húð er 1-2 klst., háð þeirri aðgerð sem framkvæma á. Staðeyfiáhrif aukast með lengri notkunartíma milli 1 og 2 klst., alls staðar á líkamanum að undanskildu andlitinu og kynfærum karla. Vegna þess hve húðin er þunn og blóðflæði er mikið, er hámarks staðeyfiáhrifum náð eftir 30-60 mínútur á enni og kinnum. Á svipaðan hátt er staðeyfingu náð eftir 15 mínútur á kynfærum karla. Eftir notkun EMLA í 1-2 klst. varir staðeyfing í a.m.k. 2 klst. eftir að umbúðir eru fjarlægðar, nema í andliti þar sem staðeyfingin varir skemur. Staðeyfandi áhrif EMLA eru þau sömu og tími svörunar sá sami, hvort sem um er að ræða ljósa eða dökka húð (húðtegundir I – VI).

Í klínískum rannsóknum á notkun EMLA á óskaddaða húð kom ekki fram munur á öryggi og verkun (þ.m.t. tími þar til deyfing næst) milli aldraðra (65-96 ára) og yngri sjúklinga.

Þar sem EMLA er borið á veldur það tveggja fasa æðasvörun sem felur í sér æðasamdrátt í byrjun og síðan æðavíkkun (sjá kafla 4.8). Án tillits til æðasvörunar auðveldar EMLA ástungur í samanburði við lyfleysukrem. Hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu sjást svipuð en styttri áhrif á æðar, þar sem roði kemur fram eftir 30-60 mínútur og bendir það til hraðara frásogs um húð (sjá kafla 4.4). EMLA getur valdið því tímabundið að húðin þykknar, sem er að hluta til af völdum aukinnar rakadrægni í húðinni undir loftþéttum umbúðunum. Húðin verður aftur eðlileg á 15 mínútum eftir að umbúðirnar hafa verið fjarlægðar.

Dýpt verkjædefingar á húðina eykst eftir því sem kremið er lengur á húðinni. Hjá 90% sjúklinga er staðeyfingin nægjanleg til að taka vefjasýni (4 mm í þvermál) sem voru annars vegar 2 mm djúp eftir 60 mínútna meðferð með EMLA og hins vegar 3 mm djúp eftir 120 mínútna meðferð með EMLA.

Notkun EMLA fyrir bólusetningu gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum eða gjöf bóluefna í vöðva gegn barnaveiki, kíghósta, stífkrampa ásamt óvirkri mænusóttarveiru og *Haemophilus influenzae b* eða lifrabólgu B, hefur ekki áhrif á mótefni, tíma þar til mótefni eru mælanleg í blóði eða hlutfall sjúklinga sem hafa verndandi eða mælanleg gildi mótefna í blóði eftir bólusetningu, samanborið við sjúklinga sem fá lyfleysu.

Slímhúð kynfæra

Frásog um slímhúð kynfæra er hraðara og verkun hefst fyrr en eftir notkun á húð.

5-10 mínútum eftir að EMLA hafði verið borið á húð kynfæra kvenna stóðu virk staðeyfandi áhrif á sterkan stingandi verk af völdum argon leysis í að meðaltali 15-20 mínútur (á bilinu 5-45 mínútur frá einum einstaklingi til annars).

Fótasár

Nægjanleg staðeyfing til hreinsunar á fótasárum fæst eftir 30 mínútna notkun hjá flestum sjúklingum. Notkun í 60 mínútur getur aukið staðeyfinguna enn frekar. Hreinsun á að hefja innan 10 mínútna frá því kremið er fjarlægt. Klínískar niðurstöður þar sem biðtími er lengri eru ekki fyrirbyggjandi. EMLA dregur úr verkjum eftir sárahreinsun í allt að 4 klst. Þegar EMLA er notað þarf sjaldnar að hreinsa sár til að ná því hreinu samanborið við hreinsun eftir notkun lyfleysukrems. Engin neikvæð áhrif á græðslu sára eða hvað varðar bakteríuflóru hafa komið í ljós.

Börn

Yfir 2.300 börn í öllum aldursflokkum tóku þátt í klínískum rannsóknum og sýndu þær fram á verkun á verk við nálastungu (bláæðarástungur, ísetning holnálar, bólusetning undir húð og í vöðva, ástunga á lendarsvæði), leysimeðferð á æðaskemmdir og þegar frauðvörtur eru skafnar af. EMLA dró úr verk bæði við nálaástungu og inndælingu bóluefnis. Við notkun á heilbrigða húð í 15 mínútur til 90 mínútur jókst verkjastillandi verkun en við æðaskemmdum hafði 90 mínútna notkun engin umframáhrif miðað við 60 mínútna notkun. Enginn ávinningur var við notkun EMLA samanborið við lyfleysu þegar vörtur voru fjarlægðar með kælimeðferð með fljótandi köfnunarefni. Ekki var hægt að sýna fram á nægjanlega verkun við umskurð.

Gögn úr ellefu klínískum rannsóknum hjá nýburum og ungbörnum sýndu að hámarksþéttni methemóglóbíns kemur fram um það bil 8 klst. eftir að EMLA hefur verið borið á húð, að hún hefur enga klíníska þýðingu við ráðlagða skammta, og hún verður verður aftur eðlileg eftir 12-13 klst. Myndun methemóglóbíns tengist heildarmagni af prilocaini sem frásogast gegnum húð, og gæti því aukist með lengri notkunartíma EMLA.

Notkun EMLA fyrir bólusetningu gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum eða gjöf bóluefna í vöðva gegn barnaveiki, kíghósta, stífkrampa ásamt óvirkri mænusóttarveiru og *Haemophilus influenzae b* eða lifrabólgu B, hafði ekki áhrif á mótefni, tíma þar til mótefni eru mælanleg í blóði eða hlutfall sjúklinga sem höfðu verndandi eða mælanleg gildi mótefna í blóði eftir bólusetningu, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog, dreifing, umbrot og brotthvarf

Altækt frásog lidocains og prilocains úr EMLA er háð skammti, svæði sem lyfið er borið á og notkunartíma. Annað sem skiptir máli er þykkt húðar (sem er mismunandi eftir líkamssvæðum) og annað ástand húðar, t.d. húðsjúkdómar og hvenær húðsvæðið var síðast rakað. Eftir að lyfið er borið á fótasár getur eðli fótasársins einnig haft áhrif á frásog. Plasmapéttni eftir meðferð með EMLA er 20-60% lægri fyrir prilocain en lidocain, vegna stærra dreifingarrúmmáls og hraðari úthreinsunar. Aðalbrothvarfsleið lidocains og prilocains er með umbroti í lifur og umbrotsefni skiljast út um nýru. Þó stýrir hraði frásogs umbrotshraða og brotthvarfi staðeyfilyfjanna eftir að EMLA hefur verið borið á húð. Því hefur hægari úthreinsun, eins og t.d. hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, takmörkuð áhrif á altæka plasmapéttni eftir stakan skammt af EMLA, og eftir endurtekna staka skammta einu sinni á dag í stuttan tíma (allt að 10 daga).

Einkenni eitrunar af völdum staðdeyfilyfja jukust við hækkaða plasmabéttni frá 5 til 10 míkróg/ml af hvoru virku efni fyrir sig. Gera má ráð fyrir að eitrunaráhrif lidocains og prilocains séu samleggjandi.

Heil húð

Eftir að kremið var borið á læri fullorðinna (60 g krem/400 cm² í 3 klst.), frásogaðist u.þ.b. 5% af lidocaini og prilocaini. Hámarksbéttni í plasma (að meðaltali 0,12 og 0,07 míkróg/ml) náðist eftir um 2-6 klst. frá því að kremið var borið á.

Frásög út í blóðrás var u.þ.b. 10% eftir að kremið var borið á andlit (10 g/100 cm² í 2 klst.). Hámarksbéttni í plasma (að meðaltali 0,16 og 0,06 míkróg/ml) náðist eftir um 1,5-3 klst.

Í rannsóknum á ágræðslu húðlags hjá fullorðnum var hámarksbéttni lidocains í plasma ekki hærri en 1,1 míkróg/ml og hámarksbéttni prilocains var ekki hærri en 0,2 míkróg/ml þegar kremið var notað á læri og upphandlegg á svæði sem var allt að 1.500 cm² í allt að 7 klst og 40 mínútur.

Slímhúð kynfæra

Eftir að 10 g af EMLA voru borin á slímhúð í leggöngum og látin liggja á í 10 mínútur, náðist hámarksbéttni lidocains í plasma (að meðaltali 0,18 míkróg/ml) og prilocains (að meðaltali 0,15 míkróg/ml) eftir 20-45 mínútur.

Fótasár

Eftir að 5 til 10 g af EMLA voru borin einu sinni á fótasár, sem voru allt að 64 cm² að flatarmáli og látin liggja á í 30 mínútur, náðist hámarksbéttni lidocains (gildi á bilinu 0,05-0,25 míkróg/ml, eitt stakt gildi var 0,84 míkróg/ml) og prilocains (0,02-0,08 míkróg/ml) innan 1-2,5 klst.

Eftir að kremið hafði legið á í 24 klst. á fótasárum á svæði sem var allt að 50-100 cm² náðist hámarksbéttni lidocains í plasma (0,19-0,71 míkróg/ml) og prilocains (0,06-0,28 míkróg/ml) venjulega innan 2-4 klst.

Eftir endurtekna notkun á 2-10 g af EMLA á fótasár á svæði sem var allt að 62 cm² í 30-60 mínútur 3-7 sinnum í viku og allt að 15 skammtar á einum mánuði, bar hvorki á uppsöfnun lidocains og umbrotsefna þess, monoglycinexylidids og 2,6-xylidins, né prilocains og umbrotsefnis þess, orto-toluidins, í plasma. Hámarksbéttni af lidocaini sem sést hefur í plasma er 0,41 míkróg/ml, 0,03 míkróg/ml af monoglycinexylididi og 0,01 míkróg/ml af 2,6-xylidini. Hámarksbéttni af prilocaini sem sést hefur í plasma er 0,08 míkróg/ml og 0,01 míkróg/ml af orto-toluidini.

Eftir endurtekna notkun á 10 g af EMLA á langvarandi fótasár á svæði sem var 62-160 cm² í 60 mínútur einu sinni á dag í 10 daga í röð, var hámarksbéttni í plasma af samanlagðri þéttni lidocains og prilocains að meðaltali 0,6 míkróg/ml. Hámarksbéttni er ekki háð aldri sjúklings en er marktækt ($p < 0,01$) háð stærð fótasársins. Þegar svæðið stækkaði um 1 cm² jókst $C_{\max}$ fyrir samanlagða þéttni lidocains og prilocains um 7,2 ng/ml. Samanlögð hámarksbéttni lidocains og prilocains er minni en þriðjungur þeirrar þéttni sem tengist eiturverkunum, engin uppsöfnun sást á 10 dögum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Plasmabéttni lidocains og prilocains eftir notkun EMLA á óskaddaða húð er mjög lítil bæði hjá öldruðum og yngri sjúklingum og vel undir þéttni sem veldur eiturverkunum.

Börn

Hámarksbéttni lidocains og prilocains eftir notkun EMLA hjá börnum á mismunandi aldri var einnig undir þéttni sem veldur eiturverkunum. Sjá töflu 4.

Tafla 4 Plasmabéttni lidocains og prilocains hjá börnum á aldrinum 0 mánaða til 8 ára

Aldur	Magn krems sem borið var á	Notkunartími krems á húð	Plasmabéttni [ng/ml]	
			Lidocain	Prilocain
0 - 3 mánaða	1 g/10 cm ²	1 klst.	135	107
3 - 12 mánaða	2 g/16 cm ²	4 klst.	155	131
2 - 3 ára	10 g/100 cm ²	2 klst.	315	215
6 - 8 ára	10 - 16 g/100-160 cm ² (1 g/ 10 cm ²)	2 klst.	299	110

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir sem komið hafa fram í dýrarannsóknunum eftir stóra skammta af lidocaini eða prilocaini, bæði í samsetningu og hvoru um sig, hafa verið bundin við miðtaugakerfi og hjarta- og æðakerfi. Þegar lidocain og prilocain voru notuð saman voru áhrifin einungis samleggjandi en ekki samverkandi og engar óvæntar eiturverkanir komu fram. Bráðar eiturverkanir beggja efnanna eru litlar eftir inntöku, þannig að öryggisbil er mikið ef EMLA er tekið inn fyrir slysi. Í rannsóknunum á æxlun, komu fram skaðleg áhrif lidocains á fósturvísi og fóstur við 25 mg/kg skammta sem gefnir voru undir húð hjá kanínunum og fyrir prilocain byrjuðu áhrifin að koma fram við 100 mg/kg skammta sem gefnir voru í vöðva hjá rottum. Lidocain hefur engin áhrif á þroska fósturs eftir fæðingu við skammta sem eru lægri en þeir sem hafa skaðleg áhrif á móður hjá rottum. Skert frjósemi hjá kven- eða karldýrum hjá rottum af völdum lidocains eða prilocains kom ekki fram. Lidocain berst yfir fylgju með einföldu flæði. Hlutfall skammts sem berst til fósturvísis/fósturs miðað við sermisþéttu hjá móður er 0,4 til 1,3.

Hvorugt staðeyfilyfið hafði nein hugsanleg eituráhrif á erfðaeftni, hvorki í *in vitro* né *in vivo* prófunum. Krabbameinsrannsóknir hafa ekki verið framkvæmdar með lidocaini eða prilocaini einum sér eða í samsetningu vegna ábendinga og læknisfræðilegrar notkunar þessara lyfja.

Umbrotseftni lidocains, 2,6-dimethylanilin, og umbrotseftni prilocains, σ-toluidin, hafa sýnt fram á eituráhrif á erfðaeftni. Forklínískar eiturefnarannsóknir hafa sýnt að umbrotseftnin hafa krabbameinsvaldandi áhrif við langvarandi útsetningu. Áhættumat þar sem útreiknuð hámarksútsetning fyrir lidocaini og prilocaini við lotubundna notkun, var borin saman við útsetningu sem notuð er í klínískum rannsóknum, gefur til kynna að öryggisbilið við klíníska notkun sé breitt.

Staðbundin þolpróf (tolerance studies) þar sem notaðar voru 1:1 (w/w) blöndur lidocains og prilocains í fleyti, kremi eða hlaupi sýndu að þessi lyfjaform þolast vel þegar þau eru borin á óskaddaða húð, skaddaða húð og slímhúð.

Talsverð erting kom fram eftir staka gjöf 50 mg/g lidocain + prilocain 1:1 (w/w) fleytis í auga í dýrarannsókn. Þetta er sami styrkleiki staðeyfilyfja og svipað lyfjaform og það sem notað er í EMLA. Þessi augnviðbrögð gætu stafað af háu pH gildi fleytisins (u.þ.b. pH 9), en stafa líklega að hluta til af ertandi eiginleikum staðeyfilyfjanna sjálfra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálpareftni

Carbomer
Macrogolglýserólhýdroxýsterat
Natríumhýdroxíð
Hreinsað vatn.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.

Geymið túpuna vel lokaða.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áltúpa með himnu, húðuð að innan með verndandi epoxýlagi, með pólýprópýlen skrúftappa með oddi til götunar.

Emla krem er fáanlegt í eftirfarandi pakkningstærðum:

- 1 túpa með 5 g af kremi
- 1 túpa með 5 g af kremi + 2 umbúðir
- 1 túpa með 5 g af kremi + 3 umbúðir
- 3 túpur með 5 g af kremi + 8 umbúðir
- 5 túpur með 5 g af kremi
- 5 túpur með 5 g af kremi + 10 umbúðir
- 5 túpur með 5 g af kremi + 12 umbúðir
- 1 túpa með 30 g af kremi

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Einstaklingar sem oft bera krem á eða fjarlægja það eiga að varast að komast í snertingu við kremið til að koma í veg fyrir að ofnæmi myndist.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 843429 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. janúar 1987.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. nóvember 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. desember 2023.