KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMLA® % 5 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
1 gram kremde 25 mg lidokain ve 25 mg prilokain bulunur.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.
Polioksietilen hidrojene hint yağı 19,00 mg

EMLA® yağ fazı 1:1 oranında lidokain ve prilokain karışımı içeren bir yağ/su emülsiyonudur.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz, yumuşak, homojen krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Topikal deri anestezisinin gerekli olduğu iğne ponksiyonlarında (örn: iv kateter veya kan alma gibi) ve yüzeyel cerrahi girişimler için
- Yetişkinlerde bacak ülserlerinde yüzeyel cerrahi girişimlerden ve temizlemeden önce yüzeyel anestezi amacıyla, örneğin fibrin, cerahat ve nekroz olan kısımların temizlenmesi
- Yetişkinler ve 12 yaşından büyük gençlerde genital mukozanın yüzeysel anestezisi için (örn:yüzeyel cerrahi prosedürler veya infiltrasyon anestezisi)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

EMLA kremin genital mukoza, genital deri veya bacak ülserlerine uygulanması sadece sağlık profesyonelleri gözetiminde yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki gençler:

Sağlam deri	Doz ve uygulama	Uygulama süresi
İğne ponksiyonları, örn. intravenöz kateter takılması, kan alma	Yarım tüp (yaklaşık 2g)/10cm^2 Deriye kalın bir tabaka şeklinde uygulanır ve kapalı pansuman yapılır.	1 saat; en fazla 5 saat
Minör yüzeysel cerrahi girişimler Örn. epidermisin küretajı	1.5-2g/10 cm^2. Deriye kalın bir tabaka şeklinde uygulanır ve kapalı pansuman yapılır.	1 saat; en fazla 5 saat
Hastane ortamında geniş alanlardaki yüzeysel cerrahi girişimler, Örn. deri grefi alınması	1.5-2g/10 cm^2. Deriye kalın bir tabaka şeklinde uygulanır ve kapalı pansuman yapılır.	2 saat; en fazla 5 saat
Yeni traşlanmış geniş deri yüzeylerindeki dermal işlemler, örn. lazer epilasyon (hastanın uygulamayı kendi yapması)	600 cm^2 (Önerilen en yüksek tedavi yüzey alanı) 60 g (Maksimum önerilen doz)	En az 1 saat; en fazla 5 saat

Bacak ülserleri

Bacak ülserlerinin temizlenmesi için yaklaşık 1-2 g/10 cm^2 uygulanır. Her bir uygulamada 10 g aşılmamak kaydıyla krem kalın bir tabaka halinde ülser yüzeyine uygulanır. Kapalı pansuman yapılır.

Uygulama süresi: En az 30 dakika

Penetrasyonun zor olduğu dokulardaki bacak ülserlerinde uygulama süresi 60 dakikaya uzatılabilir. Ülserin temizlenme işlemi, kremin uzaklaştırılmasından sonraki 10 dakika içerisinde başlatılmalıdır. EMLA krem bacak ülserlerinde tek kullanıma uygundur, tüpte kalan kısım bir hasta tedavi edildikten sonra atılmalıdır.

EMLA®, 1-2 ay boyunca 15 defa uygulanmış, bu süre içerisinde etkisinde bir azalma ya da lokal reaksiyonlarda bir artış olmamıştır.

Genital kullanım

Deri :

Lokal anesteziklerin enjeksiyonundan önce kullanılır.

Erkekler: 1 g/10 cm^2**.** Deriye kalın bir tabaka uygulanır.
Uygulama süresi : 15 dakika

Kadınlar : 1-2 g/10 cm^2. Deriye kalın bir tabaka uygulanır.
Uygulama süresi 60 dakika

Mukoza

Genital siğillerin (condyloma) cerrahi tedavilerinde ve lokal anesteziklerin enjeksiyonundan önce; alanın genişliğine göre yaklaşık 5-10 g. Mukoza kıvrımları da dahil olmak üzere tüm alan krem ile kaplanmalıdır. Kapalı pansuman gerekli değildir.

Uygulama süresi : 5-10 dakika

Kremin uzaklaştırılmasından hemen sonra cerrahi girişim başlatılmalıdır.

Kremi sıklıkla uygulayan veya uzaklaştıran kişiler hassasiyet gelişmesini engellemek için temastan kaçınmalıdırlar.

Servikal küretaj : 10 gram krem lateral vajinal fornikse 10 dakika süre ile uygulanır.

EMLA krem genital kullanımda tek kullanıma uygundur, açıldıktan sonra kalan kısım atılmalıdır.

Uygulama şekli :

Topikal olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:
Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekmemektedir.

Pediatrik popülasyon:
İğne ponksiyonları, molluskum çıkarılması ve diğer minör yüzeysel cerrahi girişimler:
1 g/10 cm^2 krem kalın bir tabaka halinde sürülür ve kapalı pansuman ile örtülür. **Doz, 1 g/10 cm^2'yi geçmemeli** ve uygulanan alana göre ayarlanmalıdır.

Yaş	**Uygulama alanı**	**Uygulama süresi**
0-3 ay	Maksimum 10 cm^2 (toplam 1 g) (*maksimum günlük doz*)	1 saat (daha uzun olmamalı) 24 saatlik zaman periyodunda sadece tek doz uygulanmalıdır.
3-12 ay	Maksimum 20 cm^2 (toplam 2 g)	1 saat 24 saatlik zaman periyodunda en az 12 saat ara ile en fazla 2 doz uygulanmalıdır.
1-6 yaş	Maksimum 100 cm^2 (toplam 10 g)	1 saat ; maksimum 5 saat 24 saatlik zaman periyodunda en az 12 saat ara ile en fazla 2 doz uygulanmalıdır.
6-12 yaş	Maksimum 200 cm^2 (toplam 20 g)	1 saat ; maksimum 5 saat 24 saatlik zaman periyodunda en az 12 saat ara ile en fazla 2 doz uygulanmalıdır.

Atopik dermatiti olan çocuklarda molluskum çıkarılmasından önce uygulama süresi 30 dakikaya düşürülmelidir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda dozun azaltılması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Amid türü lokal anesteziklere ve ilacın içindeki yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlar
- Prematüre bebekler (gestasyon yaşı 37 haftadan küçük).

4.4 Özel kulanım uyarıları ve önlemleri

EMLA® yetişkinlerde önerilen dozlarda kullanıldığında, prilokain metabolitlerine bağlı olarak methemoglobinemi oluşumu normal olarak klinik bir problem yaratmaz. Ancak glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ya da konjenital veya idiyopatik methemoglobinemisi olan hastalar gibi bazı hastalar, ilaçların oluşturduğu methemoglobinemiye daha yatkındır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda, methemoglobin redüksiyonunda metilen mavisi etkisizdir ve hemoglobinin kendisini oksitleyebilir ve bu nedenle verilmemelidir.

Absorbsiyonuna ilişkin yeterli veri olmamasından dolayı EMLA® bacak ülserlerinin dışındaki açık yaralara uygulanmamalıdır.

Yeni tıraş edilmiş ciltte emilimin potansiyel olarak artması nedeniyle, önerilen doz, uygulama alanı ve zamanına uyulması önemlidir (Bkz. Bölüm 4.2).

EMLA®, atopik dermatitli hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Daha kısa bir uygulama süresi, 15-30 dakika, yeterli olabilir (bkz. Bölüm 5.1). Atopik dermatitli hastalarda 30 dakikadan daha uzun süreli uygulamalarda lokal vasküler reaksiyonlarda artış, özellikle uygulama bölgesinde kızarıklık ve bazı durumlarda peteşi ve purpura görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Atopik dermatitli çocuklarda molluskum küretajından önce uygulama süresi 30 dakika olarak tavsiye edilir.

Gözde irritasyona ve kimyasal yanıklara yol açabileceğinden EMLA® göze yakın bölgelere uygulanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). Ayrıca koruyucu reflekslerin kaybolması kornea irritasyonu ve olası abrazyon ile sonuçlanabilir. EMLA® göze temas ederse, derhal su veya sodyum klorür çözeltisi ile yıkanmalı ve duyum geri dönene kadar korunmalıdır.

EMLA® çocuklarda vücudun herhangi bir bölgesinde kullanıldığında, çocuklar kazara gözlerine sürmemeleri için dikkatle izlenmelidir.

EMLA® hasar görmüş kulak zarı üzerine ve kulak zarına penetrasyonun olabileceği diğer durumlarda uygulanmamalıdır. Laboratuvar hayvanlarında yapılan testler, EMLA'nın orta kulağa aktığında ototoksik etkisi olduğunu göstermiştir. Kulak zarı bütünlüğü korunan hayvanlarda, dış kulak kanalı EMLA'ya maruz kaldığında herhangi bir anormallik gözlenmemiştir.

Lidokain ve sınıf III antiaritmik ilaçların (örneğin amiodaron) kardiyak etkileri aditif olduğundan söz konusu antiaritmik ilaçları kullanan hastalar yakın gözlem altında tutulmalı ve EKG ile izlenmelidir.

Lidokain ve prilokainin % 0,5-2'nin üzerindeki konsantrasyonlarda bakterisid ve antiviral etkileri vardır. Bu sebeple, bir klinik çalışma BCG aşısından önce EMLA kullanımının bağışıklık cevabını etkilemediğini önerse de, canlı aşıların intrakütan uygulamalarından sonra sonuçlar izlenmelidir

EMLA® deri reaksiyonlarına sebep olabilen polioksietilen hidrojene hint yağı içermektedir.

Pediatrik popülasyon

Yapılan çalışmalarda EMLA® 'nın yeni doğanlarda topuktan kan alma işleminde analjezik etkisi belirlenememiştir.
EMLA® 'nın üç aylıktan daha küçük bebeklerdeki etkililiği ve güvenliliği sadece tek doz uygulaması ile incelenmiştir. Bu yaş grubundaki bebeklerde EMLA® uygulandıktan sonra methemoglobinemi düzeylerinde 12 saate kadar varabilen, ancak klinik olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür.

Önerilen doz aşılırsa, hasta methemoglobinemiye bağlı sistemik advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 4.9).

EMLA®

- 0-12 aylık bebeklerde methemoglobin düzeylerinde artışa yol açabilecek ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.
- gestasyonel yaşı 37 haftadan az olan erken doğmuş bebeklerde methemoglobin düzeylerinin artma riskinden dolayı kullanılmamalıdır.

12 yaşından küçük çocuklarda genital deri ve genital mukozada kullanımının etkililik ve güvenliliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.Mevcut pediatrik veriler sünnet için yeterli etkinliği göstermemektedir.

Özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa da oklüzyon altında uygulandıklarında kalp ritm bozuklukları, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme yol açabilmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yüksek dozlarda prilokain, özellikle methemoglobin indükleyen tıbbi ürünlerle (örn. sülfonamidler, nitrofurantoin, fenitoin, fenobarbital) birlikte kullanıldığında methemoglobin düzeylerinde artışa neden olabilir. Bu liste eksiksiz değildir.

Yüksek dozlarda EMLA kullanıldığında, diğer lokal anesteziklerle veya yapısal olarak ilişkili tıbbi ürünleri alan hastalarda ek sistemik toksisite riski göz önünde bulundurulmalıdır; çünkü toksik etkiler birbirine eklenir (aditif etki gösterir).

Lokal anestezikler ve sınıf III antiaritmik ilaçlar (örneğin amiodaron) ile spesifik etkileşim çalışması yapılmamıştır, ancak dikkatli kullanılması önerilmektedir **(**Bkz. Bölüm 4.4).

Lidokain uzun süreli olarak tekrarlanan yüksek dozlarda verildiğinde, lidokainin klirensini azaltan ilaçlar (örneğin, simetidin veya betablokerler) potansiyel toksik plazma konsantrasyonlarına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediatrik popülasyon:
Çocuklar için spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Etkileşimlerin yetişkin popülasyonundaki gibi olması muhtemeldir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye :
Gebelik kategorisi : B'dir.

Gebelik dönemi
Topikal uygulama sadece düşük düzeyde sistemik emilim ile ilişkili olsa da, hamile kadınlarda EMLA® kullanımı konusunda yeterli veri bulunmadığından, hamile kadınlarda EMLA® kullanımı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları hamilelik, embriyo-fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı herhangi bir olumsuz etki göstermez. Topikal uygulamadan çok daha yüksek dozlarda lidokain veya prilokainin subkutan/intramüsküler uygulamasıyla üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Lidokain ve prilokain plasenta bariyerini geçer ve fetal dokular tarafından emilebilir. Lidokain ve prilokainin çok sayıda hamile kadın ve doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanıldığı varsayılabilir. Şimdiye kadar üreme sürecinde herhangi bir özel bozukluk, örneğin malformasyonların görülme sıklığında artış veya fetüs üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkiler bildirilmemiştir.

Laktasyon dönemi
Lidokain ve prilokain az miktarda anne sütüne geçer, ancak terapötik dozlarda anne sütüne geçen miktar bebek üzerinde risk oluşturmayacak kadar düşüktür. EMLA® ile tedavi sırasında emzirmeye devam edilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, erkek veya dişi sıçanların üreme yeteneğinde herhangi bir bozulma olmadığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EMLA®, önerilen dozlarda kullanıldığında araç veya makina kullanma becerisini etkilemez ya da ihmal edilebilir derecede etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları, uygulama bölgesi koşullarıyla (uygulama bölgesinde geçici lokal reaksiyonlar) ilgilidir ve yaygın olarak bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların listesi

EMLA tedavisi ile ilişkili Advers İlaç Reaksiyonlarının insidansı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Tablo, klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen advers olaylara dayanmaktadır. Advers reaksiyonların sıklığı, MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC) ve tercih edilen terim düzeyinde listelenmiştir.
Her Sistem Organ Sınıfında, advers reaksiyonlar aşağıdaki sıklık kategorileri altında listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10),
Yaygın (≥1/100 ila <1/10),
Yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila <1/100),
Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000),
Çok seyrek (<1/10.000),
Bilinmiyor (Eldeki verilerden tahmin edilemiyor.)

Her sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Methemoglobinemi[1]

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Hipersensitivite[1,2,3], Anafilaktik şok[1,2,3]

Göz hastalıkları
Seyrek: Korneal irritasyon[1]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Purpura[1], Peteşi[1] (özellikle atopik dermatit veya mollusca contagiosa olan çocuklarda daha uzun süreli kullanımdan sonra)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yanma hissi[2,3], Uygulama bölgesinde kaşıntı [2,3], Uygulama bölgesinde eritema[1,2,3], Uygulama bölgesinde ödem[1,2,3], Uygulama bölgesinde sıcaklık[2,3], Uygulama bölgesinde solukluk[1,2,3]
Yaygın olmayan: Yanma hissi[1], Uygulama bölgesinde irritasyon[3], Uygulama bölgesinde kaşıntı[1], Uygulama bölgesinde karıncalanma benzeri parestezi[2], Uygulama bölgesinde sıcaklık[1]

Yaralanma zehirlenme
Bilinmiyor: Gözde kimyasal yanıklar (Bkz. Bölüm 4.4)

[1] Deri
[2] Genital mukoza
[3] Bacak ülseri

Pediatrik popülasyon
Advers reaksiyonların sıklığı, türü ve şiddeti, pediatrik ve yetişkin yaş gruplarında benzerdir, ancak methemoglobinemi, genellikle aşırı dozla bağlantılı olarak (Bkz. Bölüm 4.9), yenidoğanlarda ve 0 ila 12 aylık bebeklerde daha sık görülür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik olarak önemli methemoglobinemi vakaları nadiren bildirilmiştir. Yüksek dozlarda prilokain, özellikle duyarlı kişilerde (bkz. Bölüm 4.4), yenidoğanlarda ve 12 aylıktan küçük bebeklerde (bkz. Bölüm 4.2) çok sık dozlama ve methemoglobin indükleyen tıbbi ürünlerle (örn. sülfonamidler, nitrofurantoin, fenitoin ve fenobarbital) birlikte kullanıldığında methemoglobin düzeylerinde artışa neden olabilir. Methemoglobin fraksiyonunun artması durumunda nabız oksimetresi değerlerinin gerçek oksijen satürasyonunu fazla tahmin edebileceği dikkate alınmalıdır; bu nedenle, methemoglobinemi şüphesi olan durumlarda, ko-oksimetri ile oksijen satürasyonunu izlemek daha yararlı olabilir.

Klinik olarak önemli methemoglobinemi, metilen mavisi ile yavaş intravenöz enjeksiyonla tedavi edilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Sistemik toksisitenin diğer semptomları ortaya çıkarsa, belirtilerin diğer uygulama yollarıyla lokal anesteziklerin uygulanmasından sonra görülen belirtilerle benzer nitelikte olması beklenir. Lokal anestezik toksisitesi, sinir sistemi uyarılması semptomları ve ağır vakalarda merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler depresyon ile kendini gösterir. Ağır nörolojik semptomlar (konvülsiyonlar, MSS depresyonu) solunum desteği ve antikonvülsif tıbbi ürünlerin uygulanmasıyla semptomatik olarak tedavi edilmelidir; dolaşım belirtileri resüsitasyon önerileri doğrultusunda tedavi edilir.

Sağlam deriden emilim hızı yavaş olduğundan, toksisite belirtileri gösteren bir hasta acil tedavi sonrasında birkaç saat gözlem altında tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Lokal anestezikler
ATC kodu : N01BB20

Etki mekanizması
EMLA®, kremden lidokain ve prilokainin cildin epidermal ve dermal tabakalarına ve dermal ağrı reseptörleri ile sinir uçlarının çevresine salınması yoluyla dermal anestezi sağlar.

Lidokain ve prilokain, amid tipi lokal anesteziklerdir. Her ikisi de, impulsların başlatılması ve iletilmesi için gerekli olan iyon akışını inhibe ederek nöronal membranları stabilize eder ve böylece lokal anestezi sağlar. Anestezinin kalitesi, uygulama süresi ve doza bağlıdır.

Deri

EMLA®, oklüzif bir bandaj altında sağlam deriye uygulanır. Sağlam derinin güvenilir bir şekilde anestezi altına alınması için gereken süre, uygulamanın türüne bağlı olarak 1 ila 2 saattir. Lokal anestezik etki, yüz ve erkek cinsel organları hariç vücudun çoğu bölgesinde 1 ila 2 saatlik daha uzun uygulama süreleriyle artar. Yüz derisinin ince olması ve doku kan akışının yüksek olması nedeniyle, alın ve yanaklarda maksimum lokal anestezik etki 30-60 dakika sonra elde edilir. Benzer şekilde, erkek cinsel organlarında lokal anestezi 15 dakika sonra elde edilir. EMLA®'nın 1 ila 2 saat süreyle uygulanmasından sonra anestezi süresi, süresinin daha kısa olduğu yüz hariç, bandajın çıkarılmasından sonra en az 2 saattir. EMLA®, açık tenli ve koyu tenli kişilerde (cilt tipleri I ila VI) eşit derecede etkilidir ve aynı anestezik başlangıç süresine sahiptir. EMLA®'nın sağlam deriye uygulandığı klinik çalışmalarda etkililik ve güvenlilik açısından (anestezik etkinin başlama süresi dahil) genç hastalar ve geriyatrik hastalar (65-96 yaş) arasında bir fark görülmemiştir.

EMLA®, uygulama bölgesinde ilk olarak vazokonstrüksiyon ve ardından vazodilatasyon ile iki aşamalı bir vasküler yanıt oluşturur (bkz. Bölüm 4.8). Vasküler yanıttan bağımsız olarak, EMLA® plasebo krem ile karşılaştırıldığında iğne uygulamasını kolaylaştırır. Atopik dermatiti olan hastalarda, benzer ancak daha kısa süreli bir vasküler reaksiyon görülür ve 30-60 dakika sonra eritem oluşur, bu da deri yoluyla daha hızlı emilim olduğunu gösterir (bkz. Bölüm 4.4). EMLA®, kısmen oklüzif pansuman altındaki cildin hidrasyonundan kaynaklanan geçici bir cilt kalınlığı artışına neden olabilir. Cilt kalınlığı, 15 dakika boyunca havaya maruz kalma süresince azalır.

Kutanöz anestezinin derinliği uygulama süresi ile artar. Hastaların %90'ında anestezi, EMLA® tedavisinden 60 dakika sonra 2 mm ve 120 dakika sonra 3 mm derinliğe kadar biyopsi iğnesinin (4 mm çap) sokulması için yeterlidir.

Kızamık-kabakulak-kızamıkçık veya intramüsküler difteri-boğmaca-tetanoz-inaktif poliovirüs-Haemophilus influenzae b veya Hepatit B aşıları öncesinde EMLA® kullanımı, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla ortalama antikor titrelerini, serokonversiyon oranını veya aşılama sonrası koruyucu veya pozitif antikor titrelerine ulaşan hastaların oranını etkilemez.

Genital mukoza:
Genital mukozadan emilimi daha hızlı olması nedeniyle anestezik etkisi sağlam deri üzerine yapılan uygulamalara göre daha kısa sürede başlar.

EMLA®'nın kadın genital mukozasına 5-10 dakika uygulanmasından sonra, keskin, batıcı bir ağrıya neden olan argon lazer uyarısına karşı etkili analjezinin ortalama süresi 15-20 dakika olmuştur (bireysel farklılıklar 5-45 dakika arasında değişir).

Bacak ülserleri:
Bacak ülserlerinin temizlenmesi için güvenilir anestezi, çoğu hastada 30 dakikalık uygulama süresinden sonra elde edilir. 60 dakikalık uygulama süresi anesteziyi daha da iyileştirebilir. Temizleme prosedürü, kremin çıkarılmasından sonraki 10 dakika içinde başlamalıdır. Daha uzun bekleme sürelerine ilişkin klinik veriler mevcut değildir. EMLA®, debridman sonrası 4 saate kadar ameliyat sonrası ağrıyı azaltır. EMLA®, plasebo krem ile debridmana kıyasla, ülserin temizlenmesi için gereken temizlik seanslarının sayısını azaltır. Ülser iyileşmesi veya bakteri florası üzerinde herhangi bir olumsuz etki gözlemlenmemiştir.

Pediatrik popülasyon
Klinik çalışmalar, tüm yaş gruplarından 2.300'den fazla pediyatrik hastayı kapsamış ve iğne ağrısı (ven ponksiyonu, kanülasyon, s.c. ve i.m. aşılar, lomber ponksiyon), vasküler lezyonların lazer tedavisi ve molluscum contagiosum küretajı için etkinliğini göstermiştir. EMLA®, hem iğne batırma hem de aşı enjeksiyonu sırasında ağrıyı azaltmıştır. Analjezik etkinlik, normal ciltte 15 dakikadan 90 dakikaya kadar artmıştır, ancak vasküler lezyonlarda 90 dakika, 60 dakikaya göre herhangi bir fayda sağlamamıştır. EMLA®'nın, sıradan siğillerin sıvı azot kriyoterapisinde plaseboya göre herhangi bir faydası olmamıştır. Sünnet için yeterli etkinlik gösterilememiştir.

Yenidoğan bebekler ve bebekler üzerinde yapılan on bir klinik çalışma, epikutan EMLA® uygulamasından yaklaşık 8 saat sonra methemoglobin konsantrasyonlarının zirveye ulaştığını, önerilen dozajda klinik olarak önemsiz olduğunu ve yaklaşık 12-13 saat sonra normal değerlere döndüğünü göstermiştir.

Methemoglobin oluşumu, perkütan olarak emilen prilokainin kümülatif miktarı ile ilgilidir ve bu nedenle EMLA®'nın uzun süreli uygulanmasıyla artabilir.

Kızamık-kabakulak-kızamıkçık veya intramüsküler difteri-boğmaca-tetanoz-inaktif poliovirüs-Haemophilus influenzae b veya Hepatit B aşılarından önce EMLA® kullanımı, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla ortalama antikor titrelerini, serokonversiyon oranını veya aşılama sonrası koruyucu veya pozitif antikor titresi elde eden hastaların oranını etkilememiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim :
EMLA® 'nın sistemik emilimi, uygulanan krem miktarına, uygulama süresine ve uygulama alanına bağlıdır. Diğer faktörler ise; derinin kalınlığı (vücudun farklı bölgelerindeki deri kalınlığının farklı olması), deri hastalıkları gibi diğer durumlar ve yüzeyin tıraş edilmesidir. Bacak

ülserlerine uygulamasında, ülserlerin özellikleri absorbsiyonu etkileyebilir.

Dağılım & Biyotransformasyon :
EMLA krem ile tedavi sonrası plazma konsantrasyonları lidokaine göre prilokain için % 20-60 daha düşüktür, çünkü dağılım hacmi daha fazladır ve daha hızlı klerense sahiptir.

Eliminasyon :
Lidokain ve prilokainin başlıca eliminasyon yolu hepatik metabolizma yoluyladır ve metabolitleri renal olarak atılır. Ancak metabolizma hızı ve EMLA Krem'in topikal uygulamasından sonra lokal anesteziklerin eliminasyonu emilim hızına bağlıdır.
Bu nedenle, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda olduğu gibi, klerenste bir azalmanın, tek bir EMLA Krem dozundan sonra ve günde bir kez tekrarlanan kısa süreli (10 güne kadar) dozlardan sonra sistemik plazma konsantrasyonları üzerinde sınırlı etkileri vardır.

Lokal anestezik toksisitesinin semptomları, her iki aktif maddenin plazma konsantrasyonu 5 ila 10 µg/ml'ye çıkarıldığında giderek daha belirgin hale gelir.Lidokain ve prilokainin toksisitesinin aditif olduğu varsayılmalıdır.

Sağlam deri: Erişkinlerde sağlam deriye (baldır bölgesine) 3 saat süreyle 60 g/400 cm^2 , EMLA® uygulanmasından sonra lidokainin ve prilokainin emilim oranı %5 olmuştur. En yüksek plazma konsantrasyonlarına (ortalama 0,12 µg/mL ve 0,07 µg/mL) uygulamadan yaklaşık 2-6 saat sonra ulaşılmıştır.

Yüze uygulandıktan sonra (2 saat boyunca 10 g/100 cm^2) sistemik emilim oranı yaklaşık %10 olmuştur. Maksimum plazma konsantrasyonlarına (ortalama 0,16 ve 0,06 µg/mL) yaklaşık 1,5-3 saat sonra ulaşılmıştır.

Yetişkinlerde bölünmüş deri grefti çalışmalarında, uyluk veya üst kola 1.500 cm^2'ye kadar bir alana 7 saat 40 dakikaya kadar uygulama, 1,1 µg/mL lidokain ve 0,2 µg/mL prilokain'i geçmeyen maksimum plazma konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır.

Genital mukoza: Vajinal mukozaya 10 dakika boyunca 10 g EMLA® uygulandıktan sonra, lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonlarına (sırasıyla ortalama 0,18 µg/mL ve 0,15 µg/mL) 20-45 dakika sonra ulaşılmıştır.

Bacak ülserleri: 64 cm^2'ye kadar olan bacak ülserleri üzerine 30 dakika süresince 5-10 g EMLA® krem bir defa uygulandıktan sonra, lidokainin (0,05-0,84 µg/mL), ve prilokainin (0,02-0,08 µg/mL) en yüksek plazma konsantrasyonlarına 1-2,5 saat sonunda ulaşılmıştır.

50-100 cm^2'ye kadar olan bacak ülserlerine 24 saatlik uygulama süresinden sonra, lidokain (0,19-0,71 µg/mL) ve prilokain (0,06-0,28 µg/mL) maksimum plazma konsantrasyonlarına genellikle 2 ila 4 saat içinde ulaşılmıştır.

Bir ay boyunca haftada 3-7 kez, 30-60 dakika süreyle 62 cm^2'ye kadar olan bacak ülserlerine 2-10 g EMLA®'nın tekrarlanan uygulamalarından sonra plazmada lidokain, prilokain ya da metabolitleri monoglisinilidid ve 2,6-ksilidin veya prilokain ve metaboliti orto-toluidin birikimi

olmamıştır. 2-10 g EMLA®, bir aylık bir dönemde 15 doza varan, haftada 3-7 defa 62 cm^2'lik alana 30-60 dakika süresince uygulanmıştır. Lidokain, monoglisinilidid ve 2,6-ksilidin için gözlenen maksimum plazma konsantrasyonu sırasıyla 0,41, 0,03 ve 0,01 µg/mL idi. Prilokain ve orto-toluidin için gözlemlenen maksimum plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,08 µg/mL ve 0,01 µg/mL idi.

62-160 cm^2 arasında bir alana sahip kronik bacak ülserlerine 10 g EMLA®'nın 10 gün boyunca günde bir kez 60 dakika boyunca tekrar tekrar uygulanmasının ardından, lidokain ve prilokain konsantrasyonlarının toplamının ortalama maksimum plazma konsantrasyonu 0,6 µg/mL idi. Maksimum konsantrasyon hastanın yaşına bağlı değildir, ancak ülser alanının büyüklüğü ile önemli ölçüde ($p<0,01$) ilişkilidir. Ülser alanının 1 cm^2 artması, lidokain ve prilokain konsantrasyonlarının toplamının C_{max} değerinin 7,2 ng/mL artmasına neden olur. Lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonlarının toplamı, toksik reaksiyonlarla ilişkili konsantrasyonların üçte birinden azdır ve 10 gün boyunca belirgin bir birikim görülmez.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum :
Yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriyatrik popülasyon:
Hem geriyatrik hem de geriyatrik olmayan popülasyonda EMLA® kremin sağlam deriye uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin plazma konsantrasyonları çok düşüktür ve potansiyel toksik seviyelerin çok altındadır.

Pediatrik popülasyon:
Farklı yaşlardaki pediatrik hastalarda EMLA® uygulamasından sonra lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları da potansiyel olarak toksik seviyelerin altındaydı.

3 aylıktan küçük bebeklerde/yenidoğanlarda 1 g EMLA®'nın 1 saat boyunca yaklaşık 10 cm^2 genişlikte uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları sırası ile 0,135 mcg/mL ve 0,107 mcg/mL olmuştur.

3-12 aylık bebeklerde 2 g EMLA®'nın 1 saat boyunca yaklaşık 16 cm^2 genişlikte uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları sırası ile 0,155 mcg/mL ve 0,131 mcg/mL olmuştur.

2-3 yaş arası çocuklarda 10 g EMLA®'nın 2 saat boyunca yaklaşık 100 cm^2 genişlikte uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları sırası ile 0,315 mcg/mL ve 0,215 mcg/mL olmuştur.

6-8 yaş arası çocuklarda 10-16 g EMLA®'nın 2 saat boyunca yaklaşık 100-160 cm^2 genişlikte uygulanmasının ardından lidokain ve prilokainin maksimum plazma konsantrasyonları sırası ile 0,299 mcg/mL ve 0,110 mcg/mL olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksikolojisi

Hayvan çalışmalarında, yüksek dozda lidokain veya prilokainin tek başına veya kombinasyon halinde kullanılması sonrasında gözlenen toksisite, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkiler şeklinde ortaya çıkmıştır. Lidokain ve prilokain kombine edildiğinde, sadece aditif etkiler gözlemlenmiş, sinerji veya beklenmedik toksisite belirtisi görülmemiştir. Her iki aktif maddenin de oral akut toksisitesi düşük olduğu gösterilmiş olup, EMLA®'nın yanlışlıkla yutulması durumunda iyi bir güvenlik marjı sağlamaktadır. Üreme toksisitesi çalışmalarında, tavşanlarda 25 mg/kg s.c. dozlarda lidokainin embriyotoksik veya fetotoksik etkileri, sıçanlarda ise 100 mg/kg i.m. dozlardan itibaren prilokainin embriyotoksik veya fetotoksik etkileri tespit edilmiştir. Sıçanlarda maternal toksik aralığın altındaki dozlarda lidokain, yavruların doğum sonrası gelişimini etkilememektedir. Lidokain veya prilokainin erkek veya dişi sıçanların fertilitesinde bir bozulma gözlenmemiştir. Lidokain, basit difüzyon yoluyla plasenta bariyerini geçer. Embriyo-fetal dozun maternal serum konsantrasyonuna oranı 0,4 ila 1,3'tür.

Her iki lokal anestezik de *in vitro* veya *in vivo* genotoksisite testlerinde genotoksik potansiyel göstermemiştir. Bu aktif maddelerin endikasyonları ve terapötik kullanım süreleri nedeniyle, lidokain veya prilokain ile tek başına veya kombinasyon halinde kanser çalışmaları yapılmamıştır.

Lidokainin bir metaboliti olan 2,6-dimetilanilin ve prilokainin bir metaboliti olan σ-toluidin, genotoksik aktivite kanıtı göstermiştir. Bu metabolitlerin, kronik maruziyeti değerlendiren preklinik toksikolojik çalışmalarda karsinojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Lidokain ve prilokainin aralıklı kullanımından kaynaklanan hesaplanan maksimum insan maruziyetini, preklinik çalışmalarda kullanılan maruziyetle karşılaştıran risk değerlendirmeleri, klinik kullanım için geniş bir güvenlik marjı olduğunu göstermektedir.

Lidokain ve prilokainin 1:1 (a/a) karışımını emülsiyon, krem veya jel olarak kullanan lokal tolerans çalışmaları, bu formülasyonların sağlam ve hasarlı cilt ve mukoza zarları tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Bir hayvan çalışmasında, 50 mg/g lidokain + prilokain 1:1 (a/a) emülsiyonunun tek seferlik oküler uygulamasından sonra belirgin bir tahriş reaksiyonu görülmüştür. Bu, EMLA® ile aynı konsantrasyonda lokal anestezik ve benzer bir formülasyondur. Bu oküler reaksiyon, emülsiyon formülasyonunun yüksek pH'sı (yaklaşık 9) tarafından etkilenmiş olabilir, ancak muhtemelen kısmen lokal anesteziklerin kendilerinin tahriş edici potansiyelinin bir sonucudur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Arlaton 289 (Polioksietilen hidrojene hint yağı)
Karboksiprolimetilen (Karbomer 974 P)
Sodyum hidroksit (pH 8.7-9.7)

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30ºC altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Donmaktan korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 5 adet polipropilen kapaklı, epoksi fenolik reçine ile kaplı, alüminyum tüpte 5 g krem

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüp kapağının arkasındaki uç tübün başındaki membranı delmek için kullanılır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
Büyükdere Cad. No:127 Astoria İş Merkezi A Blok K8 Esentepe, Şişli-İstanbul Tel no: 0 212 – 340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/724

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 24.12.2018
Ruhsat yenileme tarihi : -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ