

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EMLA Patch, 25 mg / 25 mg, emplâtre médicamenteux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substances actives :

1 emplâtre médicamenteux contient 25 mg de lidocaïne et 25 mg de prilocaïne.

Excipient à effet notoire : hydroxystéarate de macrogolglycérol (19 mg/g).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emplâtre médicamenteux.

EMLA Patch est une formulation d'une dose unique d'EMLA sous forme d'un pansement occlusif. Un disque absorbant en cellulose, saturé avec 1 gramme d'émulsion d'EMLA, est fixé à un récipient laminé équipé d'un cadre adhésif. La surface de contact du disque saturé d'EMLA est d'environ 10 cm².

L'émulsion d'EMLA est un système d'émulsion huile-dans-l'eau dont la phase huileuse est constituée par un mélange eutectique de lidocaïne et de prilocaïne bases dans une proportion 1:1.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EMLA Patch est indiqué pour :

- L'anesthésie topique de la peau intacte lors de :
 - l'insertion d'aiguilles, par exemple insertion de cathéters intraveineux ou prélèvements sanguins ;
 - procédures chirurgicales superficielles chez les adultes et dans la population pédiatrique

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents

Les détails des indications ou des procédures d'utilisation, ainsi que la dose et la durée d'application sont fournis dans les Tableaux 1 et 2.

Pour plus de renseignements sur l'utilisation appropriée du produit selon de telles procédures, veuillez-vous référer au 'Mode d'administration'.

Tableau 1 Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Indication/Procédure	Dose et durée d'application
Peau	
Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées	1 ou plusieurs emplâtre(s) est (sont) appliqué(s) sur la(les) zone(s) cutanée(s) sélectionnée(s) pendant 1 à 5 heures ¹⁾ .

--	--

¹⁾ Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.

Population pédiatrique

Tableau 2 Patients pédiatriques âgés de 0 à 11 ans

Groupe d'âge	Procédure	Dose et temps d'application
	Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées.	1 ou plusieurs emplâtre(s) pendant une heure (voir détails ci-dessous)
Nouveau-nés et nourrissons 0-2 mois ^{1) 2) 3) 7)}		Pas plus qu'1 emplâtre pendant une heure ⁴⁾
Nourrissons 3-11 mois ^{1) 2) 7)}		Jusqu'à 2 emplâtres pendant une heure ⁵⁾
Jeunes enfants et enfants 1-5 ans		Jusqu'à 10 emplâtres pendant 1-5 heures ⁶⁾
Enfants 6-11 ans		Jusqu'à 20 emplâtres pendant 1-5 heures ⁶⁾
Patients pédiatriques avec dermatite atopique	Avant curetage de molluscum	Temps d'application : 30 minutes

¹⁾ Chez les nouveau-nés nés à terme et les nourrissons de moins de 3 mois, une unique dose devra seulement être appliquée sur une période de 24 heures. Pour les enfants âgés de 3 mois et plus, un maximum de 2 doses, séparées d'au moins 12 heures, peut être donné sur une période de 24 heures, voir rubriques 4.4 et 4.8.

²⁾ EMLA ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois qui sont traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine, pour des raisons de sécurité, voir rubriques 4.4 et 4.8.

³⁾ EMLA ne doit pas être utilisé chez les prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel, pour des raisons de sécurité voir rubrique 4.4.

⁴⁾ Un temps d'application > 1 heure n'a pas été étudié.

⁵⁾ Aucune augmentation cliniquement significative du taux de méthémoglobine n'a été observée après application de 2 g d'EMLA crème pendant maximum 4 heures sur 16 cm².

⁶⁾ Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.

⁷⁾ La taille du patch le rend moins adapté pour l'utilisation sur certaines parties du corps chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Patients âgés

Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Atteinte de la fonction hépatique

Une réduction de dose unique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2).

Atteinte de la fonction rénale

Une réduction de dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale diminuée.

Mode d'administration

Voie cutanée.

Après séparation de la couche protectrice et application de l'emplâtre sur la peau, une pression doit être appliquée uniquement sur les bords extérieurs. N'appuyez pas sur le centre de l'emplâtre. Cela peut provoquer la propagation de l'émulsion d'EMLA sous l'adhésif et diminuer l'adhérence.

EMLA Patch doit être appliqué au moins 1 heure avant le début de l'intervention. Si nécessaire, la surface à traiter doit être rasée avant l'application. L'emplâtre ne doit pas être coupé ou divisé en parties plus petites.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la lidocaïne et/ou la prilocaïne, aux anesthésiques locaux de type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients souffrant d'un déficit congénital en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou de méthémoglobinémie idiopathique sont plus susceptibles de présenter des signes de méthémoglobinémie induite par la substance active. Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, l'antidote bleu de méthylène est inefficace pour diminuer le taux de méthémoglobine et peut oxyder l'hémoglobine elle-même. Par conséquent, une thérapie par le bleu de méthylène ne peut pas être effectuée.

En raison de données insuffisantes sur son absorption, EMLA ne doit pas être appliqué sur les blessures ouvertes.

Il faut faire attention lors de l'application d'EMLA chez les patients atteints de dermatite atopique. Un temps d'application réduit à 15-30 minutes peut être suffisant (voir rubrique 5.1). Des temps d'application supérieurs à 30 minutes chez des patients atteints de dermatite atopique peuvent conduire à une augmentation de l'incidence des réactions vasculaires locales, en particulier rougeur au site d'application et dans certains cas pétéchies et purpura (voir rubrique 4.8). Avant le curetage de mollusca chez les enfants atteints de dermatite atopique, un temps d'application de 30 minutes est recommandé.

Lors d'une application à proximité des yeux, EMLA doit être utilisé avec précaution car cela peut provoquer une irritation au niveau des yeux. La perte des réflexes de protection des yeux peut également conduire à une irritation de la cornée et à une potentielle abrasion. En cas de contact oculaire, les yeux doivent être immédiatement rincés avec de l'eau ou une solution saline et protégés jusqu'au retour de la sensibilité.

La lidocaïne et la prilocaïne ont des propriétés bactéricides et antivirales à des concentrations supérieures à 0,5 – 2 %. C'est pourquoi, bien que les résultats d'une étude clinique suggèrent que l'utilisation d'EMLA Patch avant une vaccination contre la tuberculose (BCG) n'influence pas la réponse immunitaire, évaluée par la formation d'une papule locale, il est nécessaire de suivre les résultats d'injections intradermiques de vaccins vivants.

EMLA Patch contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol, qui peut causer des réactions cutanées.

Population pédiatrique

Lors d'études, l'efficacité d'EMLA lors des prélèvements capillaires au talon chez les nouveau-nés n'a pas été démontrée.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une augmentation transitoire dépourvue de signification clinique du taux de méthémoglobine est couramment observée, jusqu'à 12 heures après application de la dose recommandée d'EMLA.

Si la dose recommandée est dépassée, le patient doit être surveillé en cas de survenue d'effets indésirables systémiques secondaires à une méthémoglobinémie (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

EMLA ne doit pas être utilisé :

- chez les nouveau-nés/nourrissons jusqu'à 12 mois traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine.
- chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel car ils risquent de développer des taux élevés de méthémoglobine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De fortes doses de prilocaïne peuvent augmenter le taux de méthémoglobine, en particulier chez les patients traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (ex. sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne, phénobarbital). Cette liste n'est pas exhaustive.

Avec des doses élevées d'EMLA, le risque de toxicité systémique supplémentaire doit être envisagé chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments de structure apparentée aux anesthésiques locaux, puisque les effets toxiques sont additifs.

Les médicaments qui réduisent la clairance de la lidocaïne (par exemple la cimétidine ou les bêta-bloquants) peuvent causer des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque la lidocaïne est administrée à fortes doses répétées sur une longue période. De telles interactions devraient cependant être sans conséquence clinique lors d'un traitement de courte durée avec la lidocaïne (exemple EMLA Patch) aux doses recommandées.

Population pédiatrique

Des études d'interaction spécifiques chez les enfants n'ont pas été réalisées. Les interactions sont probablement similaires à celles de la population adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien qu'une application topique soit uniquement associée à un faible taux d'absorption systémique, l'utilisation d'EMLA chez les femmes enceintes doit être considérée avec précaution car les données disponibles concernant l'utilisation d'EMLA chez les femmes enceintes sont insuffisantes. Cependant, des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Une toxicité de reproduction a été montrée lors d'une administration sous-cutanée/intramusculaire de fortes doses de lidocaïne ou de prilocaïne excédant considérablement l'exposition lors d'une application topique (voir rubrique 5.3).

La lidocaïne et la prilocaïne traversent la barrière placentaire, et peuvent être absorbées par les tissus fœtaux. Il est raisonnable de penser que la lidocaïne et la prilocaïne ont été utilisées chez de nombreuses femmes enceintes ou en âge de procréer. Jusqu'à présent, aucun trouble spécifique de la fonction reproductrice n'a été rapporté, par exemple une incidence accrue de malformations ou autres effets directement ou indirectement nocifs pour le fœtus.

Allaitement

La lidocaïne et, en toute probabilité, la prilocaïne sont excrétées dans le lait maternel mais en quantités si faibles qu'il n'y a généralement pas de risque que l'enfant soit affecté à des doses thérapeutiques. EMLA peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

Fertilité

Des études chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

EMLA Patch n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont liés au site d'administration (réactions locales transitoires au site d'application) et sont rapportés comme fréquents.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau

Les incidences des effets indésirables (EIs) associés à un traitement par EMLA sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le tableau est basé sur les événements indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation post-commercialisation. Les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence, selon la terminologie MedDRA par Classe de Système d'Organe (SOC), au niveau des termes préférés.

Dans chaque Classe de Système d'Organe, les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de sévérité décroissante.

Tableau 3 Effets indésirables

Classe de Système d'Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique			Méthémoglobinémie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections oculaires			Irritation de la cornée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Purpura, pétéchies (en particulier après des durées d'application plus longues chez les enfants souffrant de dermatite atopique ou de molluscum contagiosum)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Erythème au site d'application (Edème au site	Sensation de brûlure Prurit au site d'application	

Classe de Système d'Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	d'application Pâleur au site d'application	Chaleur au site d'application	

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires dans les groupes d'âges pédiatriques et adultes, excepté en ce qui concerne la méthémoglobémie qui est observée plus fréquemment, souvent en relation avec un surdosage (voir la rubrique 4.9), chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de 0 à 12 mois.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

De rares cas de méthémoglobémie cliniquement significative ont été rapportés. La prilocaïne à fortes doses peut causer une augmentation du taux de méthémoglobine, en particulier chez les individus sensibles (voir rubrique 4.4), avec une administration trop fréquente chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 12 mois (voir rubrique 4.2) et ceux traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (ex. sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne et phénobarbital). Il convient de tenir compte du fait que les valeurs de saturation à l'oxymètre de pouls peuvent surestimer la saturation réelle en oxygène dans le cas d'une augmentation du taux de méthémoglobine ; par conséquent, si une méthémoglobémie est suspectée, il peut être plus utile de surveiller la saturation d'oxygène par co-oxymétrie.

Une méthémoglobémie cliniquement significative devra être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène (voir également rubrique 4.4).

Si d'autres symptômes de toxicité systémique survenaient, les signes devraient être similaires à ceux qui se produiraient suite à l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies d'administration. La toxicité d'un anesthésique local se manifeste par des symptômes d'excitation du système nerveux central et, dans les cas sévères, dépression du système nerveux central et dépression cardiovasculaire. Des symptômes neurologiques graves (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités symptomatiquement par assistance respiratoire et par administration de médicaments anticonvulsivants; les signes circulatoires sont traités suivant les recommandations de réanimation.

Le taux d'absorption du produit sur peau intacte étant lent, un patient montrant des signes de toxicité doit être maintenu sous observation pendant plusieurs heures après le traitement d'urgence.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anesthésiques, local, amides, Code ATC: N01B B20.

Mécanisme d'action

EMLA produit une anesthésie de la peau par libération de lidocaïne et de prilocaïne dans les couches épidermique et dermique de la peau et à proximité des récepteurs dermiques de la douleur et des terminaisons nerveuses.

La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux de type amide. Ces deux composants stabilisent les membranes neuronales en inhibant les flux ioniques nécessaires à l'initiation et à la conduction des influx, produisant ainsi une anesthésie locale. La qualité de l'anesthésie dépend du temps d'application et de la dose utilisée.

Peau

EMLA Patch est appliqué sur la peau intacte. Le temps nécessaire pour obtenir une anesthésie fiable de la peau intacte est de 1 à 2 heures, en fonction du type d'intervention. L'effet anesthésique local est renforcé avec des durées d'application plus longues de 1 à 2 heures sur la plupart des parties du corps, à l'exception de la peau du visage. Compte tenu de la finesse de la peau du visage et d'une irrigation sanguine élevée des tissus, un effet anesthésique local maximal est obtenu après 30 à 60 minutes sur le front et les joues. La durée de l'anesthésie après l'application d'EMLA pendant 1 à 2 heures est d'au moins 2 heures après le retrait de l'emplâtre, excepté sur le visage où ce délai est plus court. EMLA est tout aussi efficace et a le même temps de déclenchement de l'effet anesthésiant quel que soit le niveau de pigmentation de la peau de claire à foncée (types de peau de I à VI).

Au cours des études cliniques avec application d'EMLA sur la peau intacte, aucune différence de sécurité ou d'efficacité (y compris le délai avant le début de l'anesthésie) n'a été observée entre les patients gériatriques (de 65 à 96 ans) et les patients plus jeunes.

EMLA produit une réponse vasculaire biphasique impliquant une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation au site d'application (voir rubrique 4.8). Indépendamment de la réponse vasculaire, EMLA facilite l'insertion de l'aiguille par rapport à un placebo. Chez les patients atteints de dermatite atopique, une réaction vasculaire similaire mais plus courte a été observée, avec apparition d'un érythème après 30-60 minutes, indiquant une absorption plus rapide à travers la peau (voir rubrique 4.4). EMLA peut causer une augmentation transitoire de l'épaisseur cutanée, provoquée en partie par l'hydratation de la peau sous l'emplâtre. L'épaisseur de la peau se réduit au cours des 15 minutes suivant l'exposition à l'air.

La profondeur de l'anesthésie cutanée augmente avec le temps d'application. Chez 90 % des patients, l'anesthésie est suffisante pour l'insertion d'un poinçon de biopsie (de 4 mm de diamètre) à une profondeur de 2 mm après 60 minutes et 3 mm après 120 minutes de traitement par EMLA.

Population pédiatrique

Des études cliniques impliquant plus de 2300 patients pédiatriques de tout âge ont démontré une efficacité pour la douleur liée à l'aiguille (prélèvement sanguin veineux, cathétérisme, vaccination sous-cutanée et intramusculaire, ponction lombaire), pour le traitement des lésions vasculaires au laser, et le curetage des *molluscum contagiosum*. EMLA a diminué la douleur lors de l'insertion d'aiguilles et lors de l'injection de vaccins. L'efficacité analgésique a augmenté d'une application de 15 minutes

à une application de 90 minutes sur une peau normale; mais sur des lésions vasculaires, une application de 90 minutes n'a pas fourni de bénéfice supérieur à une application de 60 minutes. EMLA ne montre pas de bénéfice versus placebo concernant la cryothérapie à l'azote liquide des verrues communes.

Onze études cliniques réalisées chez des nouveau-nés et des nourrissons ont montré que les pics de concentrations de méthémoglobine qui survenaient environ 8 heures après l'administration épicutanée d'EMLA, étaient cliniquement non significatifs au dosage recommandé et revenaient à des valeurs normales après environ 12-13 heures. La formation de méthémoglobine est associée à la quantité cumulée de prilocaïne absorbée par voie percutanée et peut donc augmenter en fonction de l'allongement de la durée d'application d'EMLA.

L'utilisation d'EMLA, avant une vaccination rougeole-oreillons-rubéole ou avant l'administration intramusculaire d'un vaccin inactivé diphtérie-coqueluche-tétanos-poliovirus -*Haemophilus influenzae* b ou un vaccin contre l'hépatite B, n'a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d'anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, distribution, biotransformation et élimination

L'absorption systémique de la lidocaïne et de la prilocaïne à partir d'EMLA est fonction de la dose, de la surface d'application et du temps d'application. Des facteurs additionnels incluent l'épaisseur de la peau (qui varie selon les parties du corps) ainsi que d'autres facteurs tels que les maladies de la peau et le rasage. Les concentrations plasmatiques après traitement par EMLA sont de 20 à 60 % inférieures pour la prilocaïne par rapport à la lidocaïne en raison d'un volume de distribution supérieur et d'une clairance plus rapide. La voie d'élimination principale de la lidocaïne et de la prilocaïne est le métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés par voie rénale. Toutefois, les taux de métabolisation et d'élimination des anesthésiques locaux après une application topique d'EMLA dépendent de la vitesse d'absorption. Par conséquent, une réduction de la clairance, notamment chez les patients présentant une atteinte grave de la fonction hépatique, a des effets limités sur les concentrations plasmatiques systémiques après administration d'une dose unique d'EMLA et après administrations répétées une fois par jour de doses uniques à court terme (jusqu'à 10 jours).

Les symptômes de toxicité anesthésique locale deviennent de plus en plus marqués lorsque la concentration plasmatique de l'une ou l'autre des substances actives augmente de 5 à 10 µg/ml. Il convient de considérer que la toxicité de la lidocaïne et celle de la prilocaïne sont additives.

Peau intacte

Les données pharmacocinétiques disponibles se réfèrent à l'application d'EMLA crème 5% sur la peau intacte.

Après application sur la cuisse chez l'adulte (60 g de crème/400 cm² pendant 3 heures), le degré d'absorption de la lidocaïne et de la prilocaïne était d'environ 5%. Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne 0,12 et 0,07 µg/ml) ont été atteintes en approximativement 2-6 heures après l'application.

Le degré d'absorption systémique était d'environ 10% après application sur le visage (10 g/100 cm² pendant 2 heures). Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne 0,16 et 0,06 µg/ml) ont été atteintes après environ 1,5-3 heures.

Populations spéciales

Patients âgés

Après application d'EMLA sur la peau intacte de patients gériatriques et non gériatriques, les taux plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne sont très faibles et nettement inférieurs aux niveaux toxiques potentiels. Après application d'EMLA répétée quotidiennement pendant 10 jours consécutifs, la concentration plasmatique maximale ne dépend pas de l'âge du patient, mais est significativement ($p < 0,01$) liée à la surface de la zone d'application.

Population pédiatrique

Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne après application d'EMLA chez les patients pédiatriques de différents âges étaient également en dessous des niveaux potentiellement toxiques. Voir tableau 4.

Tableau 4 Concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne dans les groupes pédiatriques âgés de 0 mois à 8 ans

Age	Quantité de crème appliquée	Temps d'application de la crème sur la peau	Concentration plasmatique [ng/ml]	
			Lidocaïne	Prilocaïne
0 - 3 mois	1 g/10 cm ²	1 heure	135	107
3 - 12 mois	2 g/16 cm ²	4 heures	155	131
2 - 3 ans	10 g/100 cm ²	2 heures	315	215
6 - 8 ans	10 – 16 g/100-160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 heures	299	110

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études chez l'animal, la toxicité observée après administrations de doses élevées de lidocaïne ou de prilocaïne, en association ou non, s'est manifestée par des effets sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Lorsque la lidocaïne et la prilocaïne étaient administrées en association, seuls des effets additifs ont été observés, sans indication de synergie ou de toxicité inattendue. Après ingestion involontaire d'EMLA, les deux substances actives présentaient une faible toxicité orale aiguë avec une bonne marge de sécurité. Aucun effet indésirable lié au médicament n'a été observé au cours d'études de toxicité sur la reproduction, en utilisant l'un ou l'autre des composés, séparément ou en association, à des doses cliniquement pertinentes.

Dans des études de toxicité sur la reproduction, des effets embryotoxiques ou foeto-toxiques ont été détectés à des doses de 25 mg/kg de lidocaïne par voie sous-cutanée chez le lapin et hydronéphrose fœtale à partir des doses de 100 mg/kg de prilocaïne par voie intramusculaire chez le rat. A des doses inférieures à la dose maternelle toxique chez le rat, la lidocaïne ou la prilocaïne n'a pas d'effet sur le développement postnatal des petits. La fertilité chez les rats mâles ou femelles traités par la lidocaïne ou la prilocaïne n'a pas été altérée. La lidocaïne passe la barrière placentaire par diffusion simple. Le rapport entre la dose embryo-foetale et les concentrations sériques de la mère est de 0,4 à 1,3.

Aucun des deux anesthésiques locaux n'a présenté de potentiel génotoxique lors des tests de génotoxicité *in vitro* ou *in vivo*. Etant donné l'indication et la durée d'utilisation thérapeutique de ces substances actives, aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la lidocaïne ou la prilocaïne, seules ou en association.

Un métabolite de la lidocaïne, le 2,6-diméthylaniline, et un métabolite de la prilocaïne, l'o-toluidine, ont fait preuve d'une activité génotoxique. Au cours d'études précliniques toxicologiques évaluant l'exposition chronique, ces métabolites ont montré un potentiel cancérogène. Les évaluations du risque comparant l'exposition humaine maximale calculée lors de l'utilisation intermittente de lidocaïne et de prilocaïne à l'exposition au cours des études précliniques, indiquent une grande marge de sécurité lors de l'utilisation clinique.

Des études de tolérance locale avec des mélanges de lidocaïne et de prilocaïne 1:1 (m/m) sous forme d'émulsion, de crème ou de gel ont montré que ces formulations sont bien tolérées par la peau intacte et lésée et par les muqueuses.

Lors d'une étude chez l'animal, une réaction irritative prononcée a été observée après application unique dans l'œil d'une émulsion contenant 50 mg/g de lidocaïne + prilocaïne 1:1 (m/m). La concentration en anesthésiques locaux était identique et la formulation similaire à celles d'EMLA. Cette réaction oculaire peut avoir été influencée par le pH élevé de la formulation de l'émulsion (environ 9) mais il est probable qu'elle soit due en partie au pouvoir irritant propre des anesthésiques locaux.

Les études précliniques sur l'adhésif utilisé dans l'emplâtre n'ont pas mis en évidence de problème.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxystéarate de macroglycérol- Carbomère 974P – Hydroxyde sodique – Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15°C-25°C). Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 2 ou de 20 emplâtres médicamenteux contenant chacun 1 g de crème.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE139142
LU : 2011010958
Numéro national : 0227859 (1 x 2 emplâtres médicamenteux)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation: 06/08/1996
- B. Date de dernier renouvellement: 19/11/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation: 10/2024