

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMLA Patch, 25 mg / 25 mg, pleister

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actieve bestanddelen:

Een pleister bevat 25 mg lidocaïne en 25 mg prilocaïne.

Hulpstof met bekend effect: macrogolglycerol hydroxystearaat (19 mg/g).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister.

De EMLA pleister is een formulering met eenheidsdosis van EMLA in de vorm van een occlusief verband. Een absorberende schijf in cellulose, verzadigd met 1 gram EMLA emulsie, is bevestigd aan een gelamineerd recipiënt voorzien van een klevend kader. Het contactoppervlak van de met EMLA verzadigde schijf bedraagt ongeveer 10 cm².

De EMLA emulsie is een olie-in-water emulsie systeem waarvan de oliefase bestaat uit een eutectisch mengsel van lidocaïne en prilocaïne basen in een verhouding 1:1.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EMLA Patch is geïndiceerd voor:

- Plaatselijke anesthesie van de intacte huid in verband met:
 - het inbrengen van een naald, bijv. intraveneuze katheters of bloedmonsters;
 - oppervlakkige chirurgische ingrepen
 bij volwassenen en bij de pediatrische patiënten

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten

De details van de indicaties of ingrepen voor gebruik, met dosis en inwerktijd worden gegeven in Tabellen 1 en 2.

Zie voor nadere richtlijnen voor het juiste gebruik van het product bij zulke ingrepen 'Wijze van toediening'.

Tabel 1 Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Indicatie/Ingreep	Dosis en inwerktijd
Huid	

Kleine ingrepen bijv. inbrengen van naalden en chirurgische behandeling van gelokaliseerde laesies	1 of meer pleisters worden op de geselecteerde huidoppervlakken aangebracht gedurende 1-5 uur ¹⁾ .
--	---

¹⁾ Na een langere inwerktijd vermindert de anesthesie.

Pediatrische patiënten

Tabel 2 Pediatrische patiënten van 0-11 jaar

Leeftijdsgroep	Ingreep	Dosis en inwerktijd
	Kleine ingrepen bijv. inbrengen van naalden en chirurgische behandeling van gelokaliseerde laesies	1 of meer pleister(s) gedurende 1 uur (zie details hieronder)
Pasgeborenen en zuigelingen 0-2 maanden ^{1) 2) 3) 7)}		Niet meer dan 1 pleister gedurende een uur ⁴⁾
Zuigelingen 3-11 maanden ^{1) 2) 7)}		Niet meer dan 2 pleisters gedurende een uur ⁵⁾
Peuters en kinderen 1-5 jaar		Niet meer dan 10 pleisters gedurende 1-5 uur ⁶⁾
Kinderen 6-11 jaar		Niet meer dan 20 pleisters gedurende 1-5 uur ⁶⁾
Pediatrische patiënten met atopische dermatitis	Voorafgaand aan verwijdering van mollusci	Inwerktijd: 30 minuten

¹⁾ Bij voldragen pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 3 maanden, mag maar een enkele dosis worden aangebracht binnen een periode van 24 uur. Bij kinderen van 3 maanden en ouder mogen maximaal twee doses worden aangebracht, met minimaal 12 uur ertussen, binnen een periode van 24 uur, zie rubrieken 4.4 en 4.8.

²⁾ EMLA mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 12 maanden die behandeld worden met geneesmiddelen die methemoglobinemie induceren, in het belang van de veiligheid, zie rubrieken 4.4 en 4.8.

³⁾ EMLA mag niet gebruikt worden bij prematuren jonger dan 37 weken, in het belang van de veiligheid, zie rubriek 4.4.

⁴⁾ Een inwerktijd langer dan 1 uur is niet onderzocht.

⁵⁾ Er werd geen klinisch significante toename van de spiegels van methemoglobine waargenomen, na een inwerktijd van maximaal 4 uur van 2 g EMLA crème op 16 cm².

⁶⁾ Na een langere inwerktijd neemt de anesthesie af.

⁷⁾ De grootte van de pleister maakt deze minder geschikt voor gebruik op bepaalde lichaamsdelen bij pasgeborenen en zuigelingen.

Ouderen

Er is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen verlaging van een enkelvoudige dosis nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Wijze van toediening

Cutaan gebruik

Nadat de beschermlaag werd verwijderd en de pleister op de huid werd aangebracht, dient enkel aan de buitenranden druk te worden uitgeoefend. Druk niet op het centrale deel van de pleister. Hierdoor zou de EMLA emulsie zich kunnen verspreiden onder de kleefstof en de hechting beïnvloeden.

De EMLA Patch dient minstens 1 uur voor de interventie te worden aangebracht. Verwijder, indien nodig, het lichaamshaar in het gebied vóór toepassing. De pleister mag niet worden doorgesneden of in kleinere stukken worden verdeeld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor lidocaïne en/of prilocaïne, voor lokale anesthetica van het amide-type of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met erfelijke glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie of met idiopathische methemoglobinemie zijn gevoeliger voor door werkzame stof geïnduceerde verschijnselen van methemoglobinemie. Bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie is het antidotum methyleenblauw niet doeltreffend voor methemoglobinereductie en kan het hemoglobine zelf oxideren. Daarom kan methyleenblauwtherapie niet worden gegeven.

Bij gebrek aan voldoende gegevens over de absorptie mag EMLA niet gebruikt worden op open wonden.

Voorzichtigheid is geboden bij toepassing van EMLA bij patiënten met atopische dermatitis. Een kortere inwerktijd, 15-30 minuten, kan voldoende zijn (zie rubriek 5.1). Inwerktijden langer dan 30 minuten bij patiënten met atopische dermatitis kunnen een verhoogde incidentie van lokale vasculaire reacties veroorzaken, in het bijzonder roodheid op de toepassingsplaats en in bepaalde gevallen petechiën en purpura (zie rubriek 4.8). Voorafgaand aan curettage van mollusca bij kinderen met atopische dermatitis wordt een inwerktijd van 30 minuten aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van EMLA vlakbij het oog aangezien dit oogirritatie kan veroorzaken. Ook het verlies van de reflexen ter bescherming van de ogen kan leiden tot irritatie en mogelijke abrasie van de cornea. Als er oogcontact is, dient het oog onmiddellijk gespoeld te worden met water of met een natriumchloride-oplossing en te worden beschermd tot het gevoel terugkeert.

Lidocaïne en prilocaïne hebben bactericide en antivirale eigenschappen in concentraties boven 0,5-2%. Daarom moeten, ondanks het feit dat de resultaten van één klinische studie suggereren dat de immunisatierespons, beoordeeld door vorming van plaatselijke kwaddels, niet wordt beïnvloed wanneer EMLA wordt gebruikt vóór vaccinatie tegen tuberculose (BCG), de resultaten van intracutane injecties met levende vaccins gevolgd worden.

EMLA bevat macrogolglycerol hydroxystearaat dat huidreacties kan veroorzaken.

Pediatrische patiënten

Studies hebben de werkzaamheid van EMLA bij hielprikken bij pasgeborenen niet kunnen aantonen.

Bij pasgeborenen/zuigelingen jonger dan 3 maanden wordt vaak een voorbijgaande niet klinisch relevante toename van de methemoglobinespiegel waargenomen tot 12 uur na het aanbrengen van EMLA binnen het aanbevolen doseringsbereik.

Als de aanbevolen dosering wordt overschreden, moet de patiënt worden gecontroleerd op systemische bijwerkingen secundair aan methemoglobinemie (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 4.9).

EMLA mag niet gebruikt worden in de volgende omstandigheden:

- bij pasgeborenen/zuigelingen tot 12 maanden die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die methemoglobinemie induceren.
- bij prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken, omdat zij risico lopen op het ontwikkelen van verhoogde methemoglobinespiegels.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Prilocaine in hoge doses kan de methemoglobinespiegels verhogen, in het bijzonder bij patiënten behandeld met geneesmiddelen die een methemoglobinemie induceren (bijv. sulfonamiden, nitrofurantoïne, fenytoïne, fenobarbital). Deze lijst is niet uitputtend.

Bij gebruik van grote doses EMLA dient rekening te worden gehouden met een risico voor bijkomende systemische toxiciteit bij patiënten behandeld met andere lokale anesthetica of met geneesmiddelen met een aan lokale anesthetica verwante structuur, omdat de toxische effecten additief zijn.

Geneesmiddelen die de klaring van lidocaïne verminderen (bv. cimetidine of bètablokkers) kunnen potentieel toxische plasmaconcentraties veroorzaken bij herhaalde hoge doses lidocaïne gedurende een lange periode. Dusdanige interacties zouden daarom van geen klinisch belang mogen zijn tijdens een korte termijn behandeling met lidocaïne (bv. EMLA Patch) aan de aanbevolen dosissen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd bij kinderen. De interacties zijn waarschijnlijk vergelijkbaar met die in de volwassen populatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hoewel plaatselijke toepassing maar een lage systemische absorptie met zich meebrengt, moet het gebruik van EMLA bij zwangere vrouwen met voorzichtigheid worden ondernomen, omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van EMLA bij zwangere vrouwen. Dierstudies geven echter geen aanwijzingen van directe of indirecte negatieve effecten op zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Er is reproductietoxiciteit aangetoond bij subcutane/intramusculaire toediening van hoge doses lidocaïne of prilocaïne die veel hoger lagen dan de blootstelling door plaatselijke toepassing (zie rubriek 5.3).

Lidocaïne en prilocaïne passeren de placentabarière en kunnen door de foetale weefsels geabsorbeerd worden. Het is aannemelijk dat lidocaïne en prilocaïne gebruikt zijn bij een groot aantal zwangere en vruchtbare vrouwen. Tot op heden zijn geen specifieke verstoringen van het reproductieproces gemeld, zoals een toegenomen incidentie van misvormingen of andere directe of indirecte schadelijke effecten voor de foetus.

Borstvoeding

Lidocaïne en, naar alle waarschijnlijkheid, prilocaïne worden in de moedermelk uitgescheiden, maar in dergelijke geringe hoeveelheden dat er in het algemeen bij therapeutische doseringniveaus geen risico is op schadelijke effecten voor het kind. EMLA kan, indien klinisch noodzakelijk, tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben geen verstoring van de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke ratten aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

EMLA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen bij gebruik in de aanbevolen doseringen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen (*adverse drug reactions*, ADR's) zijn verbonden aan de aanbrenghaars (voorbijgaande lokale reacties op de aanbrenghaars), en werden gerapporteerd als vaak voorkomend.

Bijwerkingen in tabelvorm

De incidentie van de bijwerkingen (ADR's) verbonden aan de behandeling met EMLA wordt hieronder in een tabel weergegeven. De tabel is gebaseerd op bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische studies en/of bij postmarketinggebruik. De frequentie van de bijwerkingen wordt vermeld volgens de Systeem/Orgaanklassen van het MedDRA-systeem (*System Organ Class*, SOC) en volgens voorkeursterm.

Binnen elk/elke Systeem/Orgaanklasse worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Methemoglobinemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid
Oogaandoeningen			Irritatie van de cornea
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Purpura, petechiën (vooral na langere inwerktijd bij kinderen met atopische dermatitis of mollusca contagiosa)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Erytheem op de plaats van toediening Oedeem op de plaats van toediening Blekheid op de plaats van toediening	Brandend gevoel Jeuk op de plaats van toediening Warmte op de plaats van toediening	

Pediatrische patiënten

De frequentie, de aard en de ernst van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar in de pediatrie en de volwassen leeftijdsgroepen, behalve voor methemoglobinemie, dat vaker wordt waargenomen bij pasgeborenen en zuigelingen van 0 tot 12 maanden, vaak in verband met een overdosering (zie rubriek 4.9).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Zeldzame gevallen van klinisch significante methemoglobinemie zijn gerapporteerd. Hoge doses prilocaïne kunnen een verhoging in de methemoglobinespiegels veroorzaken, vooral bij daarvoor gevoelige personen (zie rubriek 4.4), bij te frequent gebruik bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 12 maanden (zie rubriek 4.2) en indien behandeling plaatsvindt met geneesmiddelen die methemoglobinemie kunnen veroorzaken (bv. sulfonamiden, nitrofurantoïne, fenytoïne en fenobarbital). Het moet worden overwogen dat meetwaarden met een pulsoximeter de eigenlijke zuurstofverzadiging kunnen overschatten in geval van een verhoogde methemoglobinefractie. Daarom kan het bij gevallen van vermoede methemoglobinemie nuttig zijn om de zuurstofverzadiging te volgen door middel van co-oximetrie.

Klinisch significante methemoglobinemie moet behandeld worden met een langzame intraveneuze injectie van methyleenblauw (zie ook rubriek 4.4).

Moesten er andere symptomen van systemische toxiciteit optreden worden deze verwacht van vergelijkbare aard te zijn als de symptomen die optreden na de toediening van lokale anesthetica via andere toedieningswegen. De toxiciteit van een lokaal anestheticum komt tot uiting in de vorm van symptomen van prikkeling van het centraal zenuwstelsel en, in ernstige gevallen, een depressie van het centraal zenuwstelsel en cardiovasculaire depressie. Ernstige neurologische symptomen (convulsies, depressie van het centraal zenuwstelsel) dienen symptomatisch behandeld te worden door ademhalingsondersteuning en het toedienen van anticonvulsiva; symptomen met betrekking tot de bloedsomloop worden behandeld in overeenstemming met de aanbevelingen voor reanimatie.

Aangezien de absorptiesnelheid via intacte huid traag is, moet een patiënt met verschijnselen van toxiciteit enkele uren geobserveerd worden na een noodbehandeling te hebben ondergaan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokaal anestheticum, amiden;
ATC code: N01B B20.

Werkingsmechanisme

EMLA zorgt voor een anesthesie van de huid als gevolg van de afgifte van lidocaïne en prilocaïne in de epidermale en dermale lagen van de huid en in de buurt van dermale pijnreceptoren en zenuwuiteinden.

Lidocaïne en prilocaïne zijn lokale anesthetica van het amide-type. Beiden stabiliseren neuronale membranen door een remming van het ionentransport dat noodzakelijk is voor het initiëren en het geleiden van impulsen, waardoor een lokale anesthesie wordt verkregen. De kwaliteit van de anesthesie is afhankelijk van de inwerktijd en de gebruikte dosis.

Huid

EMLA Patch wordt aangebracht op de intacte huid. De tijd die nodig is om een betrouwbare anesthesie van de intacte huid te bereiken bedraagt 1 tot 2 uur, afhankelijk van de aard van de ingreep. Het effect van de plaatselijke anesthesie verbetert met langere inwerktijden van 1 tot 2 uur op de meeste delen van het lichaam, met uitzondering van de huid van het gezicht. Vanwege de dunne gezichtshuid en de hoge weefseldoorbloeding, wordt er op het voorhoofd en de wangen een maximaal plaatselijk verdovend effect verkregen na 30-60 minuten. De duur van de anesthesie volgend op het aanbrengen van EMLA gedurende 1 tot 2 uur, bedraagt ten minste 2 uur na het verwijderen van de patch, behalve in het gezicht waar de duur van de anesthesie korter is. EMLA is even werkzaam en heeft dezelfde tijd tot aanvang van anesthesie over het gehele bereik van licht naar donker gepigmenteerde huid (huidtypes I tot VI).

In klinische studies met EMLA op de intacte huid werden geen verschillen vastgesteld in veiligheid of werkzaamheid (inclusief tijd tot aanvang van anesthesie) tussen geriatrische patiënten (tussen 65 en 96 jaar) en jongere patiënten.

EMLA produceert een bifasische vasculaire respons met initiële vasoconstrictie, gevolgd door vasodilatatie op de aanbrengplaats (zie rubriek 4.8). Ongeacht de vasculaire respons, vergemakkelijkt EMLA de naaldprocedure in vergelijking met placebo. Bij patiënten met atopische dermatitis wordt een soortgelijke maar kortere vasculaire reactie waargenomen: na 30-60 minuten verschijnt een erytheem dat op een snellere absorptie door de huid wijst (zie rubriek 4.4). EMLA kan een voorbijgaande toename van de dikte van de huid veroorzaken, mede veroorzaakt door de hydratatie van de huid onder de patch. De dikte van de huid neemt af in de loop van 15 minuten na blootstelling aan de lucht.

De diepte van de cutane anesthesie neemt toe met de inwerktijd. Bij 90% van de patiënten is de anesthesie voldoende voor het inbrengen van een biopsienaald (4 mm diameter) tot een diepte van 2 mm na 60 minuten na het aanbrengen van EMLA en tot een diepte van 3 mm na 120 minuten na het aanbrengen van EMLA.

Pediatrische patiënten

Klinische studies bij meer dan 2300 pediatrische patiënten uit alle leeftijdsgroepen toonden de werkzaamheid aan bij naaldpijn (venapunctie, canulatie, subcutane en intramusculaire vaccinaties, lumbaalpunctie), laserbehandeling van vasculaire laesies en curettage van waterwratjes. EMLA verminderde de pijn van zowel het inbrengen van naalden als injectie van vaccinaties. De analgetische werkzaamheid nam op normale huid toe bij een inwerktijd van 15 tot 90 minuten, maar op vasculaire laesies liet een inwerktijd van 90 minuten geen voordeel zien boven een inwerktijd van 60 minuten. Er was geen voordeel van EMLA over placebo bij cryotherapie met vloeibare stikstof van gewone wratjes.

Elf klinische studies bij pasgeborenen en zuigelingen toonden aan dat de piekmethemoglobineconcentraties ongeveer 8 uur na epicutaan aanbrengen van EMLA optraden, bij de aanbevolen dosering klinisch niet significant waren en na ongeveer 12-13 uur terugkeerden tot de normale waarden. Methemoglobinevorming staat in verband met de cumulatieve hoeveelheid prilocaïne die percutaan wordt geabsorbeerd en kan daarom toenemen bij langdurige inwerktijden van EMLA.

De gemiddelde antilichaamtiter, de sero-conversiesnelheid en het percentage patiënten dat na immunisatie beschermende of positieve antilichaamtiter bereikte, werden, in vergelijking met patiënten behandeld met placebo, niet beïnvloed door het gebruik van EMLA voorafgaand aan vaccinatie met het mazelen-bof-rubellavaccin, het intramusculaire difterie-kinkhoest-tetanusvaccin, het geïnactiveerde poliovaccin, het Haemophilus influenzae b-vaccin of het hepatitis B-vaccin.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie, distributie, biotransformatie en eliminatie

De systemische absorptie van lidocaïne en prilocaïne uit EMLA is afhankelijk van de dosis, het gebied van toepassing en de inwerktijd. Bijkomende factoren zijn huiddikte (die varieert in de verschillende delen van het lichaam), andere aandoeningen zoals huidziekten en scheren. De plasmaconcentraties na behandeling met EMLA zijn 20-60% lager voor prilocaïne dan voor lidocaïne, vanwege een groter distributievolume en een snellere klaring. De belangrijkste eliminatieroute van lidocaïne en prilocaïne is via het metabolisme in de lever en de metabolieten worden via de nieren uitgescheiden. De snelheid van het metabolisme en de eliminatie van de plaatselijke anesthetica na plaatselijk aanbrengen van EMLA worden echter beheerst door de absorptiesnelheid. Daarom heeft een verminderde klaring, bijvoorbeeld bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, een beperkt effect op de systemische plasmaconcentraties na een enkelvoudige dosis EMLA, en na kortdurend (tot 10 dagen) eenmaal daags herhaalde enkelvoudige doses.

Symptomen van toxiciteit van plaatselijke anesthetica worden in toenemende mate duidelijk bij toenemende plasmaconcentraties van 5 tot 10 µg/ml van beide actieve bestanddelen. Het moet worden aangenomen dat de toxiciteit van lidocaïne en prilocaïne additief zijn.

Intacte huid

De beschikbare farmacokinetische gegevens hebben betrekking op het aanbrengen van EMLA crème 5% op de intacte huid. Na het aanbrengen op de dij van volwassenen (60 g crème/400 cm² gedurende 3 uur) werd ongeveer 5% van de lidocaïne en prilocaïne geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties (gemiddeld 0,12 en 0,07 µg/ml) werden ongeveer 2-6 uur na het aanbrengen bereikt.

Na aanbrengen op het gezicht (10 g/100 cm² gedurende 2 uur) bedroeg de systemische absorptie ongeveer 10%. De maximale plasmaconcentraties (gemiddeld 0,16 en 0,06 µg/ml) werden na 1,5 tot 3 uur bereikt.

Speciale populaties

Ouderen

De plasmaconcentraties van lidocaïne en prilocaïne bij zowel geriatrische als niet-geriatrische patiënten na aanbrengen van EMLA op de intacte huid zijn zeer laag en duidelijk lager dan het potentieel toxische niveau. Na herhaaldelijk dagelijks aanbrengen van EMLA gedurende 10 opeenvolgende dagen, is de maximale plasmaconcentratie niet afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, maar is significant ($p < 0,01$) gerelateerd aan de grootte van het toepassingsoppervlak.

Pediatrische patiënten

De maximale plasmaconcentraties van lidocaïne en prilocaïne na aanbrengen van EMLA bij pediatrische patiënten van verschillende leeftijden waren eveneens duidelijk lager dan het potentieel toxische niveau. Zie tabel 4.

Tabel 4. Plasmaconcentraties van lidocaïne en prilocaïne bij pediatrische leeftijdsgroepen van 0 maanden tot 8 jaar

Leeftijd	Aangebrachte hoeveelheid crème	Inwerktijd van de crème op de huid	Plasmaconcentratie [ng/ml]	
			Lidocaïne	Prilocaïne
0-3 maanden	1 g/10 cm ²	1 uur	135	107
3-12 maanden	2 g/16 cm ²	4 uur	155	131
2-3 jaar	10 g/100 cm ²	2 uur	315	215
6-8 jaar	10-16 g/100-160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 uur	299	110

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit die werd gezien tijdens dierstudies na het gebruik van hoge doses van lidocaïne of prilocaïne, al dan niet in combinatie, bestond uit effecten op het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem. Wanneer lidocaïne en prilocaïne werden gecombineerd, werden alleen additieve effecten gezien, zonder indicatie van synergisme of onverwachte toxiciteit. Beide actieve bestanddelen vertoonden een lage orale acute toxiciteit, wat een goede veiligheidsmarge oplevert in geval EMLA per ongeluk wordt ingeslikt. Bij reproductietoxiciteitsstudies werden embryotoxische of foetotoxische effecten van lidocaïne gedetecteerd bij doses van 25 mg/kg s.c. bij konijnen en voor prilocaïne bij doses vanaf 100 mg/kg i.m. bij ratten. Bij doseringen lager dan het maternale toxiciteitsbereik bij ratten had lidocaïne geen effect op de postnatale ontwikkeling van de nakomelingen. Er werd geen vruchtbaarheidsstoornis door lidocaïne of prilocaïne bij mannelijke of vrouwelijke ratten waargenomen. Lidocaïne passeert de placentabarrière door middel van simpele diffusie. De ratio van de embryofoetale dosis ten opzichte van de maternale serumconcentratie is 0,4-1,3.

Geen van beide lokale anesthetica vertoonde een genotoxisch effect bij *in vitro*- of *in vivo*-genotoxiciteitstesten. Kankerstudie met lidocaïne en prilocaïne, alleen of in combinatie, zijn niet uitgevoerd vanwege de indicatie en de duur van het therapeutische gebruik van deze werkzame stoffen.

Een metabool van lidocaïne, 2,6-dimethylaniline, en een metabool van prilocaïne, o-toluïne, toonden aanwijzingen van genotoxische activiteit. In preklinische toxicologische studies waar chronische blootstelling werd geëvalueerd, werd een carcinogeen potentieel van deze metabolieten aangetoond. Een inschatting van het risico, waarbij de berekende maximale menselijke blootstelling van intermitterend gebruik van lidocaïne en prilocaïne vergeleken werd met de blootstelling zoals gebruikt in preklinische studies, geeft een brede marge aan voor de veiligheid bij klinisch gebruik.

Studies van de lokale verdraagbaarheid waarbij mengsels van lidocaïne en prilocaïne (1:1 w/w) in de vorm van emulsie, crème of gel gebruikt werden, toonden aan dat deze preparaten goed verdragen worden door de intacte en beschadigde huid en slijmvliezen.

In een dierstudie werd een duidelijke irritatie gezien na een eenmalige oculaire applicatie van een emulsie met 50 mg/g lidocaïne + prilocaïne (1:1 w/w). Dit is dezelfde concentratie lokale anesthetica en een vergelijkbaar preparaat als EMLA. Deze oculaire reactie kan zijn beïnvloed door de hoge pH van de emulsie (ongeveer 9), maar is waarschijnlijk ook deels het gevolg van het irriterend vermogen van de lokale anesthetica zelf.

Preklinische studies gaven geen reden tot bezorgdheid aangaande het gebruikte kleefmiddel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogolglycerol hydroxystearate – Carbomeer 974P - Natriumhydroxide – Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C-25°C). Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 2 of 20 pleisters met elk 1 g crème.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE139142

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/08/1996

B. Datum van laatste verlenging: 19/11/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02-2017

Datum van goedkeuring: 10/2019