

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 gram crème bevat 25 mg lidocaïne en 25 mg prilocaïne.

Hulpstof met bekend effect: macrogolglycerol hydroxystearaat 19 mg/g (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Witte, homogene crème

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EMLA-crème is geïndiceerd voor:

- Plaatselijke anesthesie van de huid in verband met:
 - het inbrengen van een naald, bijv. intraveneuze katheters of bloedmonsters;
 - oppervlakkige chirurgische ingrepen;bij volwassenen en bij pediatrische patiënten.
- Plaatselijke anesthesie van het genitale slijmvlies, bijv. voorafgaand aan oppervlakkige chirurgische ingrepen of infiltratie-anesthesie; bij volwassenen en adolescenten ≥ 12 jaar.
- Plaatselijke anesthesie van beenulcera om mechanische reiniging/debridement te vergemakkelijken, alleen bij volwassenen.

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 de *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.	2 g (ongeveer een halve tube van 5 g) of ongeveer 1,5 g/10 cm ² gedurende 1 tot 5 uur ¹⁾ .
Dermatologische ingrepen op pas geschoren huid van grotere lichaamsoppervlakken, bijv. ontharing	Maximaal aanbevolen dosis: 60 g. Maximaal aanbevolen behandeloppervlak: 600 cm ²

door middel van een laserbehandeling (zelftoepassing door patiënt)	gedurende ten minste 1 uur en maximaal 5 uur ¹⁾ .
Dermatologische chirurgische ingrepen op grotere oppervlakken in het ziekenhuis, bijv. split-skin grafting.	Ongeveer 1,5-2 g/10 cm ² gedurende 2 tot 5 uur ¹⁾ .
Huid van genitaliën bij mannen Voorafgaand aan een injectie met een lokaal anestheticum	1 g/10 cm ² gedurende 15 minuten
Huid van genitaliën bij vrouwen Voorafgaand aan een injectie met een lokaal anestheticum ²⁾	1-2 g/10 cm ² gedurende 60 minuten
Genitale slijmvliezen	
Chirurgische behandeling van gelokaliseerde laesies, bijv. verwijdering van genitale wratten (condylomata acuminata) en voorafgaand aan een injectie met een lokaal anestheticum	Ongeveer 5-10 g crème gedurende 5-10 minuten ¹⁾ ^{3) 4)} .
Voorafgaand aan cervicale curettage	10 gram crème moet worden aangebracht op de laterale schedegewelven gedurende 10 minuten.
Beenulcus/-ulcera	
<u>Alleen volwassenen</u> Mechanische reiniging/debridement	Ongeveer 1-2 g/10 cm ² , met een maximum van 10 g, op het beenulcus/de -ulcera ^{3) 5)} . Inwerktijd: 30-60 minuten.

¹⁾ Na een langere inwerktijd vermindert de anesthesie.

²⁾ EMLA alleen, aangebracht gedurende 60 of 90 minuten, geeft niet voldoende verdoving voor het verwijderen van genitale wratten door thermocauterisatie of diathermie op huid van genitaliën bij vrouwen.

³⁾ Er zijn geen plasmaspiegels bepaald bij patiënten die behandeld werden met doses boven 10 g (zie ook rubriek 5.2).

⁴⁾ Bij adolescenten met een gewicht van minder dan 20 kg, moet de maximale dosis EMLA op het genitale slijmvlies proportioneel worden verlaagd.

⁵⁾ EMLA werd tot 15 maal gebruikt voor de behandeling van beenulcera, gespreid over een periode van 1-2 maanden, zonder verlies van werkzaamheid of verhoging van het aantal of de ernst van de bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Tabel 2 Pediatriche patiënten 0-11 jaar

Leeftijdsgroep	Ingreep	Dosis en inwerktijd
	Kleine ingrepen, bijv. inbrengen van naalden en chirurgische behandeling van gelokaliseerde laesies.	Ongeveer 1 g/10 cm ² gedurende 1 uur (zie details hieronder)
Pasgeborenen en zuigelingen 0-2 maanden ^{1) 2) 3)}		Tot 1 g en 10 cm ² gedurende 1 uur ⁴⁾
Zuigelingen 3-11 maanden ^{1) 2)}		Tot 2 g en 20 cm ² gedurende 1 uur ⁵⁾
Peuters en kinderen 1-5 jaar		Tot 10 g en 100 cm ² gedurende 1 tot 5 uur ⁶⁾
Kinderen 6-11 jaar		Tot 20 g en 200 cm ² gedurende 1 tot 5 uur ⁶⁾
Pediatriche 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 op 16 cm².
- 6) Na een langere inwerktijd neemt de anesthesie af.

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van EMLA op de genitale huid en slijmvliezen is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar.

De beschikbare pediatriche gegevens tonen niet aan dat EMLA voldoende werkzaam is voor besnijdenis.

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

De beschermlaag van de tube wordt geperforeerd met behulp van de dop.

Eén gram EMLA komt ongeveer overeen met een lengte van ongeveer 3,5 cm crème die uit de tube van 30 gram is geknepen. Als grote nauwkeurigheid in dosering is vereist om overdosering te voorkomen (dat wil zeggen, bij het naderen van de maximale doses bij pasgeborenen of als twee keer aanbrengen gedurende een periode van 24 uur nodig zou zijn), kan een injectiespuit worden gebruikt waarbij 1 ml = 1 g.

Een dikke laag EMLA dient op de huid te worden aangebracht, ook bij toepassing op de genitale huid, en te worden afgedekt met een occlusief verband. Voor toepassing op grotere gebieden, zoals bij split-skin grafting, dient een elastisch verband over het occlusief verband te worden aangebracht om een gelijkmatige verdeling van de crème te bekomen en het gebied te beschermen. De inwerktijd bij patiënten met atopische dermatitis dient te worden verminderd.

Voor ingrepen aan het genitale slijmvlies is geen occlusief verband nodig. De ingreep moet onmiddellijk na het verwijderen van de crème worden begonnen.

Voor ingrepen aan beenulcera moet een dikke laag EMLA worden aangebracht onder een occlusief verband. Het schoonmaken moet onmiddellijk na het verwijderen van de crème worden gestart.

Bij gebruik voor beenulcera is de tube met EMLA bedoeld voor eenmalig gebruik. De tube met de overgebleven inhoud dient te worden weggegooid elke keer nadat de patiënt is behandeld.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met erfelijke of idiopathische methemoglobinemie door glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie 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 (behalve beenulcera).

Vanwege de kans op verhoogde absorptie op pas geschoren huid, is het belangrijk om zich te houden aan de aanbevolen dosering, het huidoppervlak en de inwerktijd (zie rubriek 4.2).

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 en chemische brandwonden aan de ogen (zie rubriek 4.8) 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 worden beschermd tot het gevoel terugkeert.

Wanneer EMLA bij kinderen op een willekeurige plaats op hun lichaam wordt gebruikt, moeten de kinderen nauwlettend geobserveerd worden om onbedoelde zelftoediening van EMLA in hun ogen te voorkomen.

EMLA mag niet worden aangebracht op een beschadigd trommelvlies. Tests op laboratoriumdieren hebben ototoxiciteit van EMLA aangetoond als dit geneesmiddel in het middenoor wordt ingebracht. Bij dieren met een intact trommelvlies werden echter geen abnormaliteiten vastgesteld bij blootstelling van de uitwendige gehoorgang aan EMLA.

Patiënten die behandeld worden met anti-aritmica van klasse III (bv. amiodaron) moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en ECG-controle dient te worden overwogen, aangezien effecten op het hart additief kunnen zijn.

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 klinisch onbetekenende 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.

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van EMLA op genitale huid en genitale slijmvliezen zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar.

De beschikbare pediatrische gegevens tonen niet aan dat EMLA voldoende werkzaam is voor besnijdenis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij gebruik van grote doses EMLA dient rekening te worden gehouden met een gevaar 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.

Specifieke interactiestudies met lidocaïne/prilocaïne en anti-aritmica van klasse III (bijv. amiodaron) zijn niet uitgevoerd, maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de klaring van lidocaïne verminderen (bijv. cimetidine of bètablokkers) kunnen potentieel toxische plasmaconcentraties veroorzaken bij herhaalde hoge doses lidocaïne gedurende een lange periode.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Methemoglobinemie ¹	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid ^{1, 2, 3}	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				Chemische brandwonden aan de ogen (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen			Irritatie van de cornea ¹	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Purpura ¹ , petechiën ¹ (vooral na langere inwerktijd bij kinderen met atopische dermatitis of mollusca contagiosa)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Brandend gevoel ^{2, 3} Jeuk op de plaats van toediening ^{2, 3} Erytheem op de plaats van toediening ^{1, 2, 3} Oedeem op de plaats van toediening ^{1, 2, 3} Warmte op de plaats van toediening ^{2, 3} Bleekheid op de plaats van toediening ^{1, 2, 3}	Brandend gevoel ¹ Irritatie op de plaats van toediening ³ Jeuk op de plaats van toediening ¹ Paresthesie op de plaats van toediening ² , zoals tintelingen Warmte op de plaats van toediening ¹		

¹Huid

²Genitaal slijmvlies

³Beenulcus

Pediatrische patiënten

De frequentie, het soort en de ernst van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar in de pediatrische 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@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 (rubriek 4.4), bij te frequent gebruik bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 12 maanden (rubriek 4.2) en indien behandeling plaatsvindt met andere geneesmiddelen welke methemoglobinemie kunnen veroorzaken (bijv. 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).

Andere symptomen van systemische toxiciteit kunnen zich voordoen, naar verwachting vergelijkbaar met 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 uit de crème in de epidermale en dermale lagen van de huid en in de buurt van dermale pijnreceptoren en zenuwuiteinden.

Lidocaïne en prilocaïne zijn lokale anestetica 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 wordt op de intacte huid onder een occlusief verband aangebracht. 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 en de mannelijke genitaliën. 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. Evenzo wordt plaatselijke anesthesie van de mannelijke genitaliën na 15 minuten bereikt. 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 het verband, behalve in het gezicht waar de duur 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 placebocrème. 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 het occlusief verband. 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.

De gemiddelde antilichaamtiter, de sero-conversiesnelheid of 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.

Genitale slijmvliezen

De absorptie vanuit de genitale slijmvliezen is sneller en de aanvangstijd is korter dan na gebruik op de huid.

Na 5-10 minuten inwerken van EMLA op het slijmvlies van de genitaliën bij de vrouw was de gemiddelde duur van effectieve analgesie 15-20 minuten tegen de scherpe, stekende pijn veroorzaakt door argonlaserstralen (individuele variabiliteit van 5-45 minuten).

Beenulcera

Bij de meeste patiënten wordt, in geval van reiniging van beenulcera, een betrouwbare anesthesie verkregen na 30 minuten inwerktijd. Een inwerktijd van 60 minuten kan de anesthesie verder

verbeteren. Het reinigen dient te beginnen binnen 10 minuten na het verwijderen van de crème. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot een langere wachttijd. EMLA vermindert de postoperatieve pijn tot 4 uur na debridement. EMLA vermindert het aantal reinigingsbeurten dat nodig is voor een schoon ulcus in vergelijking met debridement met placebocrème. Er zijn geen negatieve effecten waargenomen op de genezing van het ulcus of op de bacteriële flora.

Pediatrische patiënten

Klinische studies bij meer dan 2300 pediatrie 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. Er kon niet worden aangetoond dat EMLA voldoende werkzaam is voor besnijdenis.

Elf klinische studies bij pasgeborenen en zuigelingen toonden aan dat de hoogste methemoglobineconcentraties 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 inwerk tijden van EMLA.

De gemiddelde antilichaamtiters, de sero-conversiesnelheid en het percentage patiënten dat na immunisatie beschermende of positieve antilichaamtiters 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. Na aanbrengen op beenulcera, kunnen de karakteristieken van de ulcera de absorptie ook beïnvloeden. De plasmaconcentraties na behandeling met EMLA zijn 20-60% lager voor prilocaïne dan voor lidocaïne, vanwege een groter distributievolumen 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 plaatselijke anestheticumtoxiciteit 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

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.

Bij studies van split-skin grafting bij volwassenen leidde aanbrengen tot 7 uur en 40 minuten lang op de dij of bovenarm op een gebied tot 1500 cm² tot maximale plasmaconcentraties die niet uitkwamen boven de 1,1 µg/ml lidocaïne en 0,2 µg/ml prilocaïne.

Genitale slijmvliezen

Na het aanbrengen van 10 g EMLA gedurende 10 minuten op het vaginale slijmvlies werden de maximale plasmaconcentraties van lidocaïne en prilocaïne (resp. gemiddeld 0,18 µg/ml en 0,15 µg/ml) na 20 tot 45 minuten bereikt.

Beenulcus

Na een eenmalige applicatie van 5-10 g EMLA op beenulcera met een oppervlakte tot 64 cm² gedurende 30 minuten werden de maximale plasmaconcentraties van lidocaïne (0,05-0,25 µg/ml met één individuele waarde van 0,84 µg/ml) en van prilocaïne (0,02-0,08 µg/ml) binnen 1-2,5 uur bereikt.

Na 24 uur applicatie op beenulcera met een oppervlakte tot 50-100 cm², werden de maximale plasmaconcentraties van 0,19-0,71 µg/ml voor lidocaïne en 0,06-0,28 µg/ml voor prilocaïne, over het algemeen bereikt na 2-4 uur.

Herhaalde toepassingen van 2-10 g EMLA op beenulcera met een oppervlakte tot 62 cm² gedurende 30-60 minuten 3-7 keer per week tot 15 doses over een periode van één maand, veroorzaakten in het plasma geen duidelijke accumulatie van lidocaïne of zijn metabolieten (monoglycinexylidide en 2,6-xylidine) of van prilocaïne en zijn metaboliet orthotoluïdine. De waargenomen maximale plasmaconcentraties waren 0,41 µg/ml voor lidocaïne, 0,03 µg/ml voor monoglycinexylidide, 0,01 µg/ml voor 2,6-xylidine, 0,08 µg/ml voor prilocaïne en 0,01 µg/ml voor orthotoluïdine.

Na herhaalde toepassing van 10 g EMLA op chronische beenulcera met een oppervlakte van 62-160 cm² gedurende 60 minuten, eenmaal daags gedurende 10 achtereenvolgende dagen, was de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van de som van de lidocaïne- en prilocaïneconcentraties 0,6 µg/ml. De maximale concentratie is niet afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, maar is significant ($p < 0,01$) gerelateerd aan de oppervlakte van het ulcus. Wanneer de oppervlakte van het ulcus 1 cm² groter wordt, leidt dit tot een verhoogde C_{max} van 7,2 ng/ml voor de som van de lidocaïne- en prilocaïneconcentraties. De som van de maximale plasmaconcentraties van lidocaïne en prilocaïne is minder dan één derde van die geassocieerd met toxische reacties, zonder duidelijke accumulatie over 10 dagen.

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.

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 pediatriese 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 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 placentabarière 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-toluidine, 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogolglycerol hydroxystearaat – Carbomeer - Natriumhydroxide – Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

De tube zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met een membraan inwendig bekleed met beschermende epoxyhars lak, met een polypropyleen schroefdop met een piercing-apparaat.

EMLA crème is beschikbaar in verpakkingen van:

1 tube met 5 g crème

1 tube met 5 g crème + 2 verbanden

1 tube met 5 g crème + 3 verbanden

3 tubes met 5 g crème + 8 verbanden

5 tubes met 5 g crème

5 tubes met 5 g crème + 10 verbanden

5 tubes met 5 g crème + 12 verbanden

1 tube met 30 g crème

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor gebruik of toediening van het geneesmiddel

Mensen die vaak crème aanbrengen of verwijderen, dienen ervoor te zorgen dat contact wordt vermeden om de ontwikkeling van overgevoeligheid te voorkomen.

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. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE177055

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/11/1987

Datum van laatste hernieuwing: 28/11/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025