

## **Příloha I**

**Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsoby podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Emla 5% - Creme	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Belgie	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 1180 Brussel Belgium	Emla cream 5%	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Kypr	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje Sweden	Emla cream 5%	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Česká republika	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street W2 6BD London United Kingdom	Emla krém 5%	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Dánsko	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Alle 13 DK-2300 København S Denmark	Emla	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Finsko	AstraZeneca Oy Itsehallintokuja 4 02600 Espoo Finland	EMLA	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Francie	ASTRAZENECA 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Cedex FRANCE	EMLA 5 POUR CENT, crème	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Německo	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	EMLA	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens Greece	EMLA	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Island	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Alle 13 DK-2300 København S Denmark	Emla	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Irsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	EMLA 5% w/w Cream	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Itálie	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta Via F. Sforza - Basiglio (MI) Italy	EMLA	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Lotyšsko	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje Sweden	Emla 5 % cream	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Lucembursko	NV AstraZeneca SA Rue Egide Van Ophem 110 1180 Bruxelles Belgium	Emla 25 mg/25 mg crème	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Malta	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje Sweden	EMLA 5% w/w Cream	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Norsko	AstraZeneca AS Box N-6050 Etterstad 0601 OSLO Norway	Emla	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Polsko	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje Sweden	EMLA	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Portugalsko	AstraZeneca - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Queluz de Baixo 2730-097 Barcarena Portugal	Emla	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Španělsko	ASTRAZENECA FARMACEUTICA SPAIN, S.A. Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spain	EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Švédsko	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje Sweden	EMLA	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání
Nizozemsko	AstraZeneca B.V. Louis Pasteurlaan 5 2719 EE ZOETERMEER The Netherlands	Emla	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém; hydrofilní	kožní podání
Velká Británie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Emla Cream 5%	lidocaine prilocaine	25 mg/g 25 mg/g	krém	kožní podání

## **Příloha II**

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

## Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku EMLA krém a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek EMLA je fixní kombinace obsahující emulzi voda/olej a eutektickou směs lidocainu a prilocainu ve stejném množství (podle hmotnosti), přičemž obsah každé léčivé látky je 2,5 %. Obě léčivé látky jsou lokální anestetika amidového typu, se kterými jsou dlouhodobé klinické zkušenosti. Přípravek EMLA zajišťuje kožní anestezii uvolněním lidocainu a prilocainu z krému do vrstvy epidermis a dermis kůže k okolním receptorům bolesti a nervovým zakončením v kůži. Lidocain a prilocain stabilizují membrány neuronů inhibicí proudění iontů potřebného k vyvolání a vedení vzruchů, čímž navozují lokální anestezii.

Přípravek EMLA byl schválen nejprve ve Švédsku v roce 1984 a v současné době je schválen na vnitrostátní úrovni ve 22 zemích Evropského hospodářského prostoru (EEA): v Belgii, České republice, Dánsku, Finsku, Francii, Irsku, Itálii, na Kypru, v Lotyšsku, Lucembursku, na Maltě, v Německu, Nizozemsku, Polsku, Portugalsku, Rakousku, Řecku, Španělsku, Švédsku, Spojeném království a také na Islandu a v Norsku.

Při doplňování výsledků postupu sdílené pediatrické práce SE/W/008/pdWS/001 (článek 45 směrnice (ES) č. 1901/2006) bylo zjištěno několik rozdílů v souhrnu údajů o přípravku (SPC) tohoto přípravku, konkrétně v bodech 4.1 a 4.2 a odpovídajících bodech příbalové informace (PI). S ohledem na to oznámilo Německo (BfArM) sekretariátu Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) oficiální předložení věci k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi informacemi o přípravku (IP) schválenými na národní úrovni a sjednotit tyto rozdílné IP v celé EU.

Výbor CHMP zaslal držiteli rozhodnutí o registraci seznam otázek zdůrazňující ty body v souhrnu údajů o přípravku, kde se vyskytovaly rozdílnosti. V rámci sjednocení souhrnu údajů o přípravku byly zváženy veškeré významné terapeutické a regulační pokyny v rámci EU. Návrh, který předložil držitel rozhodnutí o registraci, odráží nejnovější vědecké informace, které vycházejí ze Základních technických informací (CDS) držitele rozhodnutí o registraci, ze schváleného znění Základního bezpečnostního profilu (CSP) z posledního postupu sdílené práce na pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) (IE/H/PSUR/0019/002) a z výsledku postupu sdílené pediatrické práce (SE/W/008/pdWS/001).

Dále jsou shrnuty hlavní body probírané při sjednocování různých bodů souhrnu údajů o přípravku.

### Bod 4.1 – Terapeutické indikace

#### Topická anestezie kůže

- *Dospělí*

Indikace „*topická anestezie kůže*“ je schválena ve všech zemích, kde je přípravek EMLA registrován. V jednotlivých zemích se objevují rozdíly v použité terminologii, jako „*lokální anestezie*“, „*topická analgezie*“ a „*topická anestezie*“. Ve většině zemí jsou použity příklady „*vpich injekční jehly, např. katetrizace nebo odběr krve*“ a „*povrchové chirurgické výkony*“.

Výbor CHMP se domnívá, že optimálním termínem je „*topická anestezie*“. Účinnost v indikacích u intaktní kůže, jako „*vpich injekční jehly*“ a „*povrchové chirurgické výkony*“ byla prokázána v řadě klinických studií a je považována za přijatelnou.

- *Pediatrická populace*

Následně po postupu sdílené pediatrické práce SE/W/008/pdWS/001 bylo použití přípravku EMLA v „*topické anestezii kůže*“ u pediatrických pacientů zařazeno na národní úrovni v naprosté většině členských států.

Výbor CHMP uvedl, že existuje více klinických dat, která podporují zařazení „*topické anestezie kůže při vpichu injekční jehly, např. při katetrizaci nebo odběru krve a při povrchových chirurgických zákrocích*“ u pediatrické populace. Účinnost a bezpečnost v indikacích u intaktní kůže, jako vpich do žíly a očkování, byla prokázána v řadě klinických studií u dětí a je považována za přijatelnou.

Ve většině zemí jsou schválena následující věková rozmezí: novorozenci 0–2 měsíce, kojenci 3–11 měsíců a děti 1–11 let. Pokud se týká dospívajících  $\geq 12$  let, nebylo do SPC dosud zařazeno žádné znění, s výjimkou dvou zemí. Výbor CHMP souhlasil s tím, že použití u dospívajících konkrétně podporují klinické studie, které přinášejí důkazy o podobné tloušťce stratum corneum (bariéra omezující rychlost perkutánní absorpce) u dospělých a dospívajících.

Konečné schválené znění u indikace „*topická anestezie kůže*“, je:

*„Topická anestezie kůže při  
- vpichu injekční jehly, např. při katetrizaci nebo odběru krve,  
- povrchových chirurgických zákrocích  
u dospělých a u pediatrické populace.“*

#### Topická anestezie sliznice genitálu

V textech v jednotlivých zemích se objevují se určité rozdíly v použitých termínech, ovšem výbor CHMP považuje za optimální popis znění „*topická anestezie sliznice genitálu*“.

Výbor CHMP byl toho názoru, že účinnost v indikacích u sliznice genitálu, jako aplikace před povrchovými chirurgickými zákroky nebo infiltrační anestezii, při použití u dospělých byla prokázána v řadě klinických studií.

Konkrétní použití na sliznici genitálu u dospívajících je zařazeno v souhrnu údajů o přípravku ve dvou zemích. Z klinického pohledu je použití přípravku EMLA jako topického anestetika sliznice genitálu u této populace potřebné.

Výbor CHMP souhlasil se sjednocením indikace u sliznice genitálu a zařazením použití u dospívajících. Výbor rovněž uvedl, že údaje o účinnosti u dospělých v této indikaci lze extrapolovat na dospívající. Kromě toho nebyly zjištěny žádné obavy z hlediska bezpečnosti týkající se použití přípravku EMLA na sliznici genitálu u populace mladší 12 let, za předpokladu použití správného dávkování. Konečné schválené znění je:

*„Topická anestezie sliznice genitálu, např. před povrchovými chirurgickými zákroky nebo infiltrační anestezii u dospělých a dospívajících  $\geq 12$  let.“*

#### Topická anestezie bércových vředů

Účinnost přípravku EMLA při mechanickém (ostrém) čištění nekrotické tkáně (debridementu) z bércových vředů byla prokázána v řadě klinických studií. Proto výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci zařadit tuto indikaci s doplněním populace, které se týká (tj. pouze dospělých). Schválené znění proto je „*topická anestezie bércových vředů pro snadnější mechanické čištění/debridement pouze u dospělých*“.

### **Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání**

#### *Dospělí a dospívající*

Sjednocené informace o dávkování a době aplikace předložil držitel rozhodnutí o registraci k jednotlivým indikacím (tj. kůže, sliznice genitálu, bércové vředy) a k jednotlivým postupům ve formě tabulky.

## Kůže

- *Malé zákroky, např. vpich injekční jehly a chirurgické ošetření lokalizovaných lézí*

Mezi zněním v jednotlivých zemích byly určité rozdíly (např. poranění nebo léze a povrchové chirurgické zákroky, malé abnormality), ovšem výbor CHMP souhlasil s výše uvedeným zněním, protože odpovídá znění ve většině zemí. Schválené dávkování a doba aplikace jsou „2 g (přibližně polovina 5g tuby) nebo přibližně 1,5 g/10 cm<sup>2</sup> na 1 až 5 hodin“. Toto dávkování bylo již dříve schváleno a podporuje ho program klinických studií. Klinické zdůvodnění dávkování u dospívajících odkazující se na podobnou tloušťku stratum corneum (bariéra omezující rychlost percutánní absorpce) u dospělých a dospívajících, považuje výbor CHMP za přijatelné.

- *Kožní zákroky na čerstvě oholené kůži na velkých tělesných plochách, např. laserová depilace (samostatné použití pacientem)*

Navržené znění pro použití u čerstvě oholené kůži na velkých tělesných plochách i navržené dávkování již byly schváleny a jsou v souladu se Základním bezpečnostním profilem (CSP) schváleným v roce 2012. Znění bylo upraveno, a aby bylo jasnější, bude zahrnovat text „samostatná aplikace pacientem“.

- *Kožní zákroky na větších plochách v nemocničních podmínkách, např. transplantace kožních štěpů*

Výbor CHMP podpořil návrh držitele rozhodnutí o registraci, protože byl v souladu se zněním ve většině zemí. Dávka „Přibližně 1,5–2 g/10 cm<sup>2</sup> na 2–5 hodin“ byla již dříve schválena a je v souladu se Základním bezpečnostním profilem (CSP) schváleným v roce 2012. Ve sjednoceném navrhovaném znění nebyla určena maximální dávka ani maximální plocha aplikace. Výbor CHMP uvedl, že z dostupných údajů nelze odvodit maximální plochu aplikace, ale souhlasil s tím krátce zmínit dostupné informace v bodě 5.2, protože to může být pro předepisujícího užitečné.

- *Kůže mužských a ženských pohlavních orgánů – před injekcí lokálního anestetika*

Výbor CHMP podpořil návrh držitele rozhodnutí o registraci, protože byl v souladu se zněním ve většině zemí. Dávka byla již dříve schválena a je v souladu se Základním bezpečnostním profilem (CSP) schváleným v roce 2012. Výbor CHMP souhlasil s dobou aplikace 15 minut u mužských pohlavních orgánů, protože tenká kůže mužského genitálu umožňuje rychlejší absorpci než ostatní kůže. U kůže ženských pohlavních orgánů byla přidána poznámka, ve které se uvádí, že samotný přípravek EMLA aplikovaný na 60 nebo 90 minut nezajišťuje dostatečnou anestezii pro termokoagulaci nebo diatermii genitálních bradavic.

## Sliznice genitálu

Navrhované sjednocené znění od držitele rozhodnutí o registraci pro oba zákroky, tj. „chirurgická léčba lokalizovaných lézí, např. odstranění genitálních bradavic (condylomata acuminata) a před injekcí lokálního anestetika“ a „před cervikální kyretáží“ považuje výbor CHMP za přijatelné, protože odpovídá znění ve většině zemí. Navíc byla účinnost v indikacích u sliznice genitálu, jako aplikace před povrchovými chirurgickými zákroky nebo infiltrační anestezii při použití u dospělých, prokázána v řadě klinických studií. Navrhované dávkování a doba aplikace u každého z výše uvedených postupů bylo rovněž schváleno a odpovídalo znění ve většině zemí.

## Bércové vředy

- *Mechanické čištění/debridement*

Znění „mechanické čištění/debridement“ odpovídá znění schválenému ve většině zemí. Navrhovaná dávka a doba aplikace byly již dříve schváleny a jsou dobře zavedeny.



## *Pediatrická populace*

Pokud se týká dávkování a době aplikace u pediatrických pacientů, předložil držitel rozhodnutí o registraci informace k jednotlivým věkovým skupinám a k jednotlivým postupům ve formě tabulky.

Dávkování používané u malých zákroků jako vpich injekční jehly a chirurgická léčba lokalizovaných lézí u pediatrické populace již byla dříve ve většině zemí sjednocena. Existovaly ovšem určité rozdíly v národních souhrnech údajů o přípravku ohledně nejmladší věkové skupiny a uvedení minimálního doporučeného intervalu dávky.

Obecně považuje výbor CHMP navržené dávkování v pediatrii za přijatelné s výjimkou četnosti dávkování u populace ve věku 0–3 měsíce. Podle názoru výboru CHMP se má u této věkové skupiny podávat pouze jedna dávka za 24 hodin, a proto se výbor CHMP domnívá, že by do tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku mělo být zařazeno příslušné omezení. Za nezbytné je rovněž považováno podobné omezení (s upozorněním) u dětí starších 3 měsíců. Proto je konečné schválené znění: *„U novorozenců narozených v termínu a u dětí do 3 měsíců věku se má podávat pouze jedna dávka za 24 hodin. U dětí od 3 měsíců věku lze během 24 hodin podat maximálně 2 dávky s odstupem nejméně 12 hodin, viz body 4.4 a 4.8.“*

Výbor CHMP byl rovněž toho názoru, že kromě doporučené dávky při použití u dospělých a dospívajících na kůži genitálu, je třeba do tohoto bodu zařadit i informaci, že přípravek EMLA není doporučen k použití na kůži genitálu u dětí. Schválené znění je: *„Bezpečnost a účinnost přípravku EMLA při podání na kůži a sliznici genitálu nebyla stanovena u dětí mladších 12 let. Dostupné pediatrické údaje neprokázaly dostatečnou účinnost při cirkumcizi.“*

Konečně, byly provedeny potřebné úpravy ve věkových rozmezích, aby byly v souladu s Pokynem pro klinický výzkum léčivých přípravků u pediatrické populace – CPMP/ICH/2711/99 a aby odrážely míru zralosti NADH reduktázy u pediatrických pacientů.

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

### **Bod 4.3 – Kontraindikace**

Kontraindikací, kterou navrhl držitel rozhodnutí o registraci a schválil výbor CHMP, je *„Přecitlivělost na lidocain a/nebo prilocain nebo lokální anestetika amidového typu nebo na jakoukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.“*. Znění je v souladu se zněním poslední sdílené práce na Základním bezpečnostním profilu (CSP).

### **Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Návrh držitele rozhodnutí registraci byl v souladu se zněním poslední sdílené práce na Základním bezpečnostním profilu (CSP). Navíc byla schválena informace o pulzní oxymetrii a antidotech při deficienci glukózo-6-fosfát dehydrogenázy.

Znění navržená pro další upozornění a varování (např. aplikace na otevřené rány, u atopické dermatitidy, aplikace v okolí očí nebo na porušený ušní bubínek) považoval výbor CHMP za přijatelné.

Výbor CHMP požádal o zařazení upozornění u pediatrické populace týkající se maximálního počtu dávek za 24 hodin. Bylo schváleno následující znění: *„U novorozenců/děti mladších 3 měsíců je až 12 hodin po aplikaci přípravku EMLA při doporučeném dávkování běžně pozorováno přechodné klinicky nevýznamné zvýšení hladiny methemoglobinu. Pokud je překročena doporučená dávka, je třeba u pacienta monitorovat systémové nežádoucí reakce, které mohou být důsledkem methemoglobinémie (viz body 4.2, 4.8 a 4.9).“*

Výbor CHMP souhlasil s uvedením poznámky „odběr krve z patičky“ v bodě 4.4 podle schváleného Základního bezpečnostního profilu (CSP) z 24. září 2012. Konečné znění je „*Ve studiích se nepodařilo prokázat účinnost přípravku EMLA při odběru krve z patičky u novorozenců*“.

Konečně, výbor CHMP byl toho názoru, že informaci o tom, že použití přípravku EMLA na kůži genitálu není doporučeno u dětí, je třeba zařadit i do bodu 4.4 v souladu se zněním bodu 4.2.

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

#### **Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Držitel rozhodnutí o registraci předložil návrh v souladu se schváleným zněním Základního bezpečnostního profilu (CSP) (IE/H/PSUR/0019/002), který výbor CHMP považoval v zásadě za přijatelný. Výbor ovšem uvedl, že podle regulačních pokynů pro souhrn údajů o přípravku je třeba tento bod formulovat co nejjednodušším způsobem a zdůraznit interakce, ze kterých vyplývají praktická doporučení týkající se použití léčivého přípravku.

Návrh držitele rozhodnutí o registraci zahrnoval výsledky jediné studie u pediatrické populace, ale výbor CHMP uvedl, že informace pro pediatrickou populaci by neměly tvořit pouze údaje z jediné studie. Upřednostňuje tvrzení „*Speciální studie interakcí u dětí nebyly provedeny. Je pravděpodobné, že interakce jsou podobné jako u dospělé populace*“.

Kromě toho doporučil, že by tento bod měl zahrnovat seznam nejčastěji současně podávaných léčivých přípravků u dané populace, u které jsou předepisovány, s objasněním, že seznam není úplný. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl zařadit léčivé přípravky častěji používané v pediatrické praxi (např. sulfonamidy, nitrofuradantin, phenytoin, phenobarbital), což výbor CHMP schválil.

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

#### **Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení**

Znění, které navrhl držitel rozhodnutí o registraci, bylo schválené znění ze Základního bezpečnostního profilu (CSP) z posledního sdíleného postupu práce na pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) (IE/H/PSUR/0019/002) s dodatky, aby bylo v souladu s poslední šablonou pracovní skupiny QRD (Quality Review of Documents – Kontrola kvality dokumentů) a obsahovalo doporučení pro těhotné a kojící ženy.

Navrhovaný text týkající se fertility a kojení výbor CHMP schválil.

Výbor CHMP zcela nepodpořil návrh odstavce o těhotenství, protože nebyl v souladu se zněním v regulačních pokynech pro souhrn údajů o přípravku. Navíc, vzhledem k tomu, že neexistují odpovídající údaje o použití přípravku EMLA u těhotných žen, navrhl použít opatrnější znění a citovat údaje z experimentů u zvířat – i když se netýkají aplikace na kůži.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil aktualizovaný text týkající se těhotenství, který zohledňuje komentáře výboru CHMP, a výbor nové znění schválil.

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

#### **Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl následující sjednocený text souhrnu údajů o přípravku, který je v souladu se schváleným Základním bezpečnostním profilem (CSP). Výbor CHMP znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci schválil v následující podobě:

*„Přípravek EMLA nemá při použití v doporučených dávkách žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.“*

#### **Bod 4.8 – Nežádoucí účinky**

Základem sjednoceného textu navrženého držitelem rozhodnutí o registraci je znění ze Základního bezpečnostního profilu (CSP) z posledního postupu sdílení práce i z nedávných pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR). Sjednocené znění týkající se pediatrické populace bylo převzato z britského souhrnu údajů o přípravku.

Výbor CHMP s textem navrženým držitelem rozhodnutí o registraci v zásadě souhlasí. V tabulce nežádoucích reakcí v bodě „*poruchy imunitního systému*“ byla ovšem nesrovnalost. Držitel rozhodnutí o registraci uvádí v seznamu jako vzácný nežádoucí účinek „*anafylaktickou reakci (v nejzávažnějších případech anafylaktický šok)*“. Výbor CHMP poznamenal, že v Základním bezpečnostním profilu a v německém souhrnu údajů o přípravku je namísto toho uvedeno „*alergické reakce (v nejzávažnějších případech anafylaktický šok)*“. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s tím, že by pro alergické reakce neměl být použit pojem „*anafylaktické reakce*“, ovšem vzhledem k tomu, že v současných kódech MedDRA (verze 17) není upřednostňovaný termín (PT) pro „*alergické reakce*“, bude namísto toho použit upřednostňovaný termín „*přecitlivělost*“. Tato věta byla výborem CHMP schválena.

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

#### **Bod 4.9 – Předávkování**

Znění, které navrhl držitel rozhodnutí o registraci, bylo schválené znění ze Základního bezpečnostního profilu z posledního postupu sdílení práce na pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR). Výbor CHMP tento text schválil s přidáním níže uvedeného odstavce.

*„Je třeba věnovat pozornost skutečnosti, že hodnoty z pulzní oxymetrie můžou v případě zvýšení frakce methemoglobinu nadhodnocovat skutečnou saturaci kyslíkem, a proto v případech suspektní methemoglobinémie může být přínosnější monitorovat saturaci kyslíkem pomocí kooxymetrie.“*

Reference z bodu 4.4 byla přidána také do bodu 4.9 v následující podobě: „*Klinicky významnou methemoglobinémií je třeba léčit pomalou intravenózní injekcí methylenové modři (viz také bod 4.4).*“

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

#### **Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti**

Znění bodu 5.1 vychází ze Základních technických informací (CDS) držitele rozhodnutí o registraci s několika minimálními úpravami, které rozdělí text podle odpovídajících indikací (tj. kůže, sliznice genitálu, bércové vředy).

Do tohoto bodu byly přidány údaje o reakci cév a snadnosti vpichu jehly do cévy včetně tloušťky kůže zejména z důvodu častých otázek na vliv přípravku EMLA na technické provedení vpichu do

cévy. Tyto informace vysvětlují časový průběh dynamických účinků a způsob, jakým můžou zdravotníci upravit postup, aby byl snazší.

U pediatrické populace výbor CHMP souhlasil se zařazením odstavce popisujícího interakci přípravku EMLA s očkovacími látkami. Výbor CHMP rovněž doporučil zkrátit podrobný popis studií u pediatrické populace a přidat úplnější přehled programu studií v pediatrii a vlastnosti relevantní pro pediatrii. Rovněž z důvodu použití přípravku EMLA mimo schválené indikace při cirkumcizi u dětí bylo schváleno přidat prohlášení z SE/W/008/pdWS/001, že dostupné pediatrické údaje neprokázaly dostatečnou účinnost při provedení cirkumcize.

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl nový úplnější přehled zahrnující prohlášení k cirkumcizi, které výbor CHMP schválil s několika malými potřebnými úpravami.

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

### **Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti**

Znění bodu 5.2 vychází ze Základních technických informací (CDS) držitele rozhodnutí o registraci s některými potřebnými úpravami. V porovnání se Základními technickými informacemi CDS byl navržen další podbod o opakované aplikaci u bércových vředů, který byl probrán během postupu sdílené práce na pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) a bylo schváleno, že bude zařazen do tohoto bodu. Rovněž byl přidán úvodní odstavec, který popisuje rozdíly v distribuci a následné plazmatické koncentraci lidocainu a prilocainu, a popis účinku rychlosti metabolismu a eliminace závislé a absorpci. V několika národních souhrnech údajů o přípravku byla další věta popisující horní plazmatickou koncentraci vzniku příznaků toxicity lokálního anestetika a bylo navrženo, aby byla rovněž přidána s cílem uvést rozmezí koncentrací v souvislostech. Všechny tyto potřebné úpravy považoval výbor CHMP za relevantní a schválil je.

Výbor CHMP souhlasil s tím, že v bodě 4.2 nebude zařazena maximální dávka ani maximální plocha aplikace, ale navrhl krátce zmínit dostupné informace v bodě 5.2, protože to může být užitečné pro předepisujícího. Byl schválen následující text: „*Ve studiích s transplantací kožního štěpu na stehno nebo horní část paže o rozsahu až 1500 cm<sup>2</sup> u dospělých s použitím až na 7 hodin 40 minut nepřekročila maximální plazmatická koncentrace lidocainu 1,1 µg/ml a prilocainu 0,2 µg/ml.*“

U pediatrické populace navrhl držitel rozhodnutí o registraci text, který uvádí plazmatické koncentrace lidocainu a prilocainu podle věkových skupin včetně aplikovaného množství krému a doby aplikace krému na kůži. Výbor CHMP souhlasil se zařazením této informace ve formě tabulky, protože tak budou informace přehlednější a snadněji vyhledatelné.

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

### **Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Znění bodu 5.3 vychází ze Základních technických informací držitele rozhodnutí o registraci s výjimkou změny z „mutagenní“ na „genotoxický“ a s přidáním údajů o fertilitě. Výbor CHMP v zásadě s navrhovaným zněním souhlasil s několika malými potřebnými úpravami.

Konečné schválené znění tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku naleznete v příloze III.

### **Označení na obalu a příbalová informace**

Označení na obalu a příbalová informace byly zrevidovány a upraveny podle přijatého sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, jak je popsáno výše a uvedeno v příloze III.

## **Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor vzal v úvahu zjištěné rozdíly u přípravku EMLA a souvisejících názvů týkající se terapeutických indikací a bodu dávkování a metody podání i zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku,
- výbor přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci z klinických studií, ze studií po uvedení přípravku na trh a z publikované literatury odůvodňující navrhované sjednocení informací o přípravku,
- výbor schválil sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci,

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku EMLA a souvisejících názvů (viz příloha I), jehož souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou součástí přílohy III.

### **Příloha III**

#### **Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace**

Poznámka:

Tento Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou výsledkem procedury přezkoumání, ke které se vztahuje toto rozhodnutí komise.

Informace o přípravku může být následně podle potřeby aktualizována kontrolním úřadem členské země v souhlasu s referenční členskou zemí a v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4 hlavě III Směrnice 2001/83/ES.

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,  
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EMLA a související názvy (viz Příloha I) 25 mg/g + 25 mg/g krém  
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

[Doplní se na národní úrovni]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

EMLA krém je indikován k:

- lokální anestezii kůže před:
  - vpichem injekční jehly, např. při intravenózní katetrizaci nebo odběrech krve;
  - povrchovými chirurgickými výkony;u dospělých a u pediatrické populace
- lokální anestezii sliznice pohlavních orgánů, např. před povrchovými chirurgickými výkony nebo před infiltrační anestézií sliznice; u dospělých a dospívajících  $\geq 12$  let
- lokální anestezii běrcových vředů k usnadnění mechanického čištění lézí od nekrotické tkáně pouze u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### *Dospělí a dospívající*

V tabulkách 1 a 2 jsou uvedeny detaily indikací nebo způsobů použití, spolu s dávkováním a dobou aplikace.

Další návod na vhodné použití přípravku u těchto způsobů použití lze najít v bodě *Způsob podání*.

**Tabulka 1 Dospělí a dospívající ve věku od 12 let**

Indikace/Výkon	Dávka o dobu aplikace
<b>Kůže</b>	
Menší výkony, např. před injekční aplikací a chirurgickou léčbou lokálních lézí	2 g (přibližně polovina 5 g tuby) nebo přibližně 1,5 g/10 cm <sup>2</sup> na dobu 1 až 5 hodin <sup>1)</sup> .
Výkony na kůži na čerstvě oholených velkých plochách kůže, např. odstraňování chloupků laserem (aplikace samotným pacientem)	Maximální doporučená dávka: 60 g. Maximální doporučená ošetřená plocha; 600 cm <sup>2</sup> na dobu minimálně 1 hodiny a maximálně 5 hodin <sup>1)</sup> .
Chirurgické výkony na větších plochách kůže v nemocničních podmínkách, např. odběr kožních štěpů	Asi 1,5-2 g/10 cm <sup>2</sup> na 2 až 5 hodin <sup>1)</sup> .
Kůže mužských pohlavních orgánů	

Před injekcí lokálních anestetik Kůže ženských pohlavních orgánů Před injekcí lokálních anestetik <sup>2)</sup>	1 g/10 cm <sup>2</sup> na dobu 15 minut  1-2 g/10 cm <sup>2</sup> na dobu 60 minut
<b>Sliznice pohlavních orgánů</b>	
Chirurgická léčba lokálních lézí, např. odstraňování kondylomat (condylomata acuminata) a před injekční aplikací lokálních anestetik	Přibližně 5-10 g krému na dobu 5-10 minut <sup>1) 3) 4)</sup> .
Před kyretáží děložního hrdla	10 g krému by mělo být aplikováno laterálně na klenbu poševní na dobu 10 minut.
<b>Bércový(é) vřed(y)</b>	
Pouze dospělí Mechanické čištění bércových vředů od nekrotické tkáně	Přibližně 1-2 g/10 cm <sup>2</sup> až do celkové dávky 10 g na bércový(é) vřed(y) <sup>3) 5)</sup> . Doba aplikace: 30-60 minut.

1) Po delší době aplikace se hloubka anestezie snižuje.

2) Samotná EMLA aplikovaná na dobu 60 nebo 90 minut na kůži ženských pohlavních orgánů neposkytuje dostatečnou anestezii k provedení termokauterizace nebo diatermie kondylomat.

3) U pacientů léčených dávkami > 10 g nebyly stanoveny žádné plazmatické koncentrace (viz též bod 5.2).

4) U dospívajících s tělesnou hmotností menší než 20 kg má být maximální dávka přípravku EMLA podaná na sliznici pohlavních orgánů proporcionálně snížena.

5) EMLA byla opakovaně použita k léčbě bércových vředů a to až 15krát v průběhu 1-2 měsíců bez ztráty účinnosti a nebo zvýšení počtu nebo závažnosti nežádoucích účinků.

#### Pediatrická populace

**Tabulka 2 Paediatrická populace ve věku 0-11 let**

Věková skupina	Výkon	Dávka a doba aplikace
	Menší výkony, např. před injekční aplikací a chirurgickou léčbou lokálních lézí	Přibližně 1 g/10 cm <sup>2</sup> na dobu 1 hodiny (blíže viz níže).
Novorozenci a kojenci 0-2 měsíce <sup>1) 2) 3)</sup>		Až 1 g a 10 cm <sup>2</sup> na dobu 1 hodiny <sup>4)</sup>
Kojenci 3-11 měsíců <sup>2)</sup>		Až 2 g a 20 cm <sup>2</sup> na dobu 1 hodiny <sup>5)</sup>
Batolata a děti 1-5 let		Až 10 g a 100 cm <sup>2</sup> na dobu 1-5 hodin <sup>6)</sup>
Děti 6-11 let		Až 20 g a 200 cm <sup>2</sup> na dobu 1-5 hodin <sup>6)</sup>
Padiatrická populace s atopickou dermatitidou	Před odstraňováním molusek	Doba aplikace: 30 minut

1) U donošených novorozenců a kojenců do 3 měsíců se má v průběhu 24 hodin aplikovat pouze jedna jednotlivá dávka. U dětí od 3 měsíců a starších maximálně 2 dávky s odstupem nejméně 12 hodin v průběhu 24 hodin, viz body 4.4 a 4.8.

2) EMLA se nesmí použít u kojenců ve věku do 12 měsíců, kteří jsou léčeni přípravky, které indukují tvorbu methemoglobinu, vzhledem k bezpečnostním rizikům, viz body 4.4 a 4.8.

3) EMLA se nesmí použít před 37. gestačním týdnem vzhledem k bezpečnostním rizikům, viz bod 4.4.

4) Doba aplikace > 1 hodina nebyla dokumentována.

5) Nebyly pozorovány klinicky významně zvýšené hladiny methemoglobinu po aplikaci na dobu až 4 hodiny na plochu 16 cm<sup>2</sup>.

6) Po delší době aplikace se anestezie snižuje.

U dětí mladších než 12 let nebyla stanovena bezpečnost a účinnost použití přípravku EMLA na kůži a sliznici pohlavních orgánů.

Dostupné údaje u pediatrické populace neprokázaly odpovídající účinnost pro obřízku.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutné snižovat dávku (viz body 5.1 a 5.2).

#### *Hepatální insuficience*

U pacientů s hepatální insuficiencí není nutné snižovat jednotlivou dávku (viz bod 5.2).

#### *Renální insuficience*

U pacientů se sníženou funkcí ledvin není nutné snižovat dávku.

#### Způsob podání

##### Kožní podání

Ochranná membrána tuby se perforuje opačnou stranou uzávěru.

Jeden gram přípravku EMLA vytlačený z 30g tuby odpovídá přibližně 3,5 cm. Pokud je vyžadována vysoká přesnost k prevenci předávkování (tj. při dávkování blížícímu se maximu u novorozenců nebo pokud jsou potřebné 2 aplikace v průběhu 24 hodin), lze použít injekční stříkačku, kde 1 ml = 1 g.

Na kůži, včetně kůže pohlavních orgánů, se nanese silná vrstva přípravku EMLA a překryje se okluzivním obvazem. K aplikaci na větší plochy, např. před odběrem kožních štěpů, se přes okluzivní krytí použije elastická bandáž, aby se zajistilo rovnoměrné nanesení a ochrana ošetřené plochy. Pokud je přítomna atopická dermatitida, doba aplikace se zkrátí.

K výkonům na sliznici pohlavních orgánů není třeba okluzivní krytí. Výkon je třeba zahájit ihned po odstranění krému.

U výkonů na bércových vředech se nanese silná vrstva přípravku EMLA a opatří se okluzivním krytím. Čištění se zahájí bez odkladu po odstranění krému.

Tuba s krémem EMLA je určena k jednorázovému použití, pokud se použije na bércové vředy. Tuba se zbytky obsahu se zlikviduje po každém použití u léčeného pacienta.

Na kůži se nanese silná vrstva přípravku EMLA a překryje se okluzivním obvazem. Pokud je přítomna atopická dermatitida, doba aplikace se zkrátí.

### **4.3 Kontraindikace**

Známa přecitlivělost na lidokain a/nebo prilokain nebo lokální anestetika amidového typu nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pacienti s defektní glukózo-6-fosfát dehydrogenázou, vrozenou či idiopatickou methemoglobinemií jsou citlivější k lékově navozeným projevům methemoglobinemie. U pacientů s defektní glukózo-6-fosfát dehydrogenázou je podání methylenové modři jako antidota při snižování hladin methemoglobinu neúčinné, může sama oxidovat haemoglobin, a proto se methylenová modř nemůže podat.

EMLA by neměla být aplikována na otevřené rány (kromě bércových vředů), neboť neexistuje dostatek údajů o absorpci.

Vzhledem k potenciálně zvýšené absorpci přes čerstvě oholenou kůži, je důležité řídit se doporučeními o dávkování, ošetřované ploše a době aplikace (viz bod 4.2).

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat při aplikaci přípravku EMLA u pacientů s atopickou dermatitidou. V tomto případě může být dostatečná doba aplikace 15-30 minut (viz bod 5.1). Doba aplikace delší než 30 minut u pacientů s atopickou dermatitidou může vést ke zvýšení výskytu lokálních cévních reakcí, zvláště zarudnutí v místě aplikace a někdy ke vzniku petechií a purpury (viz bod 4.8). Před prováděním kyretáže molusek u dětí s atopickou dermatitidou se doporučuje aplikovat krém na dobu 30 minut.

Při aplikaci přípravku EMLA do blízkosti očí je třeba postupovat zvláště opatrně, neboť EMLA může vyvolat podráždění oka. Ztráta obranných reflexů může vyvolat podráždění rohovky až její abrazi. Pokud již ke kontaktu s okem dojde, je třeba okamžitě vyplachovat oko vodou nebo fyziologickým roztokem a oko chránit, dokud se neobnoví normální oční citlivost.

EMLA se nesmí aplikovat na porušenou membránu bubínku. Testy na laboratorních zvířatech prokázaly, že EMLA má ototoxické vlastnosti, pokud je instilována do středního ucha. Při aplikaci přípravku EMLA do vnějšího zvukovodu pokusným zvířatům s neporušeným bubínkem k tomuto projevu nedocházelo.

Pacienti léčení antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) by měli být pečlivě sledováni, včetně monitorování EKG, neboť účinky na srdce mohou být aditivní.

Lidokain i prilokain mají baktericidní a antivirové vlastnosti v koncentracích vyšších než 0,5-2 %. V jedné klinické studii bylo prokázáno, že odpověď organismu na imunizaci BCG vakcinou nebyla ovlivněna předchozí aplikací přípravku EMLA v místě vakcinace, výsledky intrakutánní injekce živé vakciny je třeba sledovat.

EMLA krém obsahuje hydrogenricinomakrogol, který může vyvolávat kožní reakce.

#### *Pediatrická populace*

V klinických studiích nebyla prokázána účinnost přípravku EMLA při odběru kapilární krve z paty novorozenců lancetou.

U novorozenců/kojenců mladších než 3 měsíce byl běžně pozorován přechodný klinicky nevýznamný vzestup methemoglobinemie až 12 hodin po aplikaci přípravku EMLA v doporučených dávkách.

Pokud je překročena doporučená dávka, pacient by měl být sledován na systémové projevy nežádoucích účinků v důsledku methemoglobinemie (viz body 4.2, 4.8 a 4.9).

EMLA se nesmí používat

- u novorozenců/kojenců do 12 měsíců věku současně léčených induktory tvorby methemoglobinu
- u předčasně narozených dětí, tj. před 37. gestačním týdnem, neboť u nich existuje riziko vývoje zvýšených hladin methemoglobinu

Bezpečnost a účinnost přípravku EMLA na kůži a sliznici pohlavních orgánů u dětí mladších než 12 let nebyla stanovena.

Dostupné údaje u dětí neprokázaly adekvátní účinnost při obřízce.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Prilokain ve vysokých dávkách může zvyšovat tvorbu methemoglobinu u pacientů léčených současně jinými léčivými známými jako induktory tvorby methemoglobinu (např. sulfonamidy, nitrofuradantin, fenytoin, fenobarbital). Tento výčet není konečný.

Při aplikaci vysokých dávek přípravku EMLA pacientům, kterým jsou podávána jiná lokální anestetika nebo jiné chemicky příbuzné látky, je nutné mít na zřeteli riziko systémové toxicity, neboť toxické účinky těchto přípravků jsou aditivní.

Specifické interakční studie s lidokainem/prilokainem a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron) nebyly provedeny, ale zvýšená pozornost je v tomto případě na místě (viz též bod 4.4).

Léčiva, která snižují vylučování lidokainu (např. cimetidin nebo betablokátory), mohou vyvolat dosažení potenciálně toxických plazmatických koncentrací lidokainu, pokud je lidokain podáván opakovaně ve vysokých dávkách po delší dobu.

#### *Pediatrická populace*

Studie interakcí nebyly u dětí provedeny. Interakce jsou pravděpodobně podobné jako u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Ačkoliv je topická aplikace spojena pouze s nízkou mírou systémové absorpce, je třeba při použití přípravku EMLA u těhotných žen opatrnosti, neboť existují pouze omezené údaje o použití přípravku EMLA u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly žádné přímé či nepřímé vlivy na průběh březosti, embryonální a fetální vývoj, průběh vrhu a další vývoj. Reprodukční toxicita lidokainu nebo prilokainu byla prokázána po subkutánním/ intramuskulárním podání vysokých dávek zásadně převyšujících expozici po topické aplikaci (viz bod 5.3).

Lidokain i prilokain přecházejí přes placentární bariéru a mohou být absorbovány tkáněmi plodu. Lidokain a prilokain byly aplikovány velkému počtu těhotných žen a ženám v reprodukčním věku. Nebyly přitom pozorovány žádné specifické známky poškození reprodukčních schopností, např. zvýšený výskyt malformací a jiné přímé i nepřímé škodlivé vlivy na plod.

### Kojení

Lidokain, a se vši pravděpodobností i prilokain, se vylučují do mateřského mléka. Vyloučené množství je tak malé, že riziko pro kojence prakticky neexistuje, pokud je dodrženo doporučené dávkování přípravku. Přípravek EMLA lze podat v průběhu kojení, pokud je to klinicky žádoucí.

### Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivý vliv na fertilitu samců a samic laboratorních potkanů (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

V doporučených dávkách nemá EMLA žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a schopnost obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky se vztahují k místu podání (přechodné lokální reakce v místě aplikace), které jsou hlášeny často.

### *Tabulkové přehledy nežádoucích účinků*

Výskyt nežádoucích účinků ve spojitosti s léčbou přípravkem EMLA jsou uvedeny v tabulce níže. Údaje v tabulce jsou odvozeny od hlášení z klinických studií a/nebo poregistračního použití. Frekvence nežádoucích účinků jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a na úrovni preferenčních termínů.

V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle následujících kategorií frekvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ). V rámci každé kategorie frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

## **Tabulka 3 Nežádoucí účinky**

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému			Methemoglobinemie <sup>1</sup>
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita <sup>1, 2, 3</sup>
Poruchy oka			Iritace rohovky <sup>1</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Purpura <sup>1</sup> , petechie <sup>1</sup> (zvláště po delší době aplikace u dětí s atopickou dermatitidou nebo mollusca contagiosa)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit pálení <sup>2, 3</sup> Svědění v místě aplikace <sup>2, 3</sup> Erytém v místě aplikace <sup>1, 2, 3</sup> Edém v místě aplikace <sup>1, 2, 3</sup> Horkost v místě aplikace <sup>2, 3</sup> Zblednutí v místě aplikace <sup>1, 2, 3</sup>	Pocit pálení <sup>1</sup> Iritace v místě aplikace <sup>3</sup> Svědění v místě aplikace <sup>1</sup> Parestézie v místě aplikace <sup>2</sup> např. brnění Horkost v místě aplikace <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Kůže

<sup>2</sup> Sliznice pohlavních orgánů

<sup>3</sup> Bércový vřed

#### *Pediatrická populace*

Frekvence, druh a závažnost nežádoucích účinků u pediatrické populace je podobná jako u dospělých kromě methemoglobinemie, která je častěji pozorována, často ve spojitosti s předávkováním (viz bod 4.9), u novorozenců a kojenců do 12 měsíců.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Vzácně byly hlášeny významné klinické projevy methemoglobinemie. Prilokain může ve vysokých dávkách zvyšovat hladiny methemoglobinu, zvláště u citlivých jedinců (viz bod 4.4), při příliš častém dávkování u novorozenců a kojenců ve věku do 12 měsíců (viz bod 4.2) a ve spojitosti s jinými látkami indukujícími tvorbu methemoglobinu (např. sulfonamidy, nitrofuradantin, fenytoin a fenobarbital). V případě zvýšené frakce methemoglobinu mohou pulzní oxymetry nadhodnocovat aktuální saturaci kyslíkem, což je třeba vzít v úvahu; proto může být v případech podezření na methemoglobinemii vhodné monitorovat saturaci kyslíkem CO-oxymetrií.

Klinicky závažnou methemoglobinemii je nutné léčit podáním pomalé intravenózní injekce methylenové modři (viz též bod 4.4)..

Pokud by se manifestovaly jiné příznaky systémové toxicity, lze očekávat podobné příznaky jako po podání lokálních anestetik jinými cestami podání. Toxicita lokálních anestetik se projevuje excitací centrální nervové soustavy (CNS) a v těžkých případech naopak jejím útlumem a útlumem kardiovaskulárního systému. Těžké neurologické příznaky (křeče a útlum CNS) musí být léčeny symptomaticky podporou dýchání a podáním antikonvulziv, oběhové příznaky se léčí podle běžných doporučení pro resuscitaci.

Vzhledem k tomu, že rychlost absorpce přes neporušenou kůži je pomalá, pacienti by měli být po urgentním zásahu sledováni na projevy toxicity po dobu několika hodin.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokální anestetika, amidy.

ATC klasifikace: N01B B20

#### Mechanismus účinku

Přípravek EMLA vyvolává kožní anestezii tím, že dochází k uvolňování a průniku lidokainu a prilokainu z krému do epidermálních a dermálních vrstev kůže a ke kumulaci lidokainu a prilokainu v blízkosti kožních receptorů pro bolest a nervových zakončení.

Lidokain a prilokain jsou lokální anestetika amidového typu. Stabilizují membránu neuronu tím, že inhibují iontovou výměnu nutnou pro vznik a vedení vzruchu nervovým vláknem a tím vyvolávají lokální anestezii. Kvalita anestezie závisí na době aplikace a aplikované dávce lokálního anestetika.

#### Kůže

Přípravek EMLA se podává na neporušenou kůži a překryje se okluzivním obvazem. Doba potřebná k dosažení spolehlivé anestezie kůže je 1-2 hodiny v závislosti na druhu výkonu. Na většině míst těla s výjimkou kůže obličeje a pohlavních orgánů mužů se lokálně anestetický účinek zvyšuje při prodloužení doby aplikace z 1 na 2 hodiny. Maximálního lokálně anestetického účinku na přední straně hlavy a na tvářích je dosaženo za 30-60 minut vzhledem k tenké kůži a vysokému tkáňovému průtoku krve. Podobně je dosaženo lokální anestezie mužských pohlavních orgánů po 15 minutách. Délka trvání anestezie po aplikaci přípravku EMLA na dobu 1 až 2 hodiny je nejméně 2 hodiny po odstranění krému. V obličeji je doba trvání anestezie kratší. EMLA je stejně účinná a má stejný nástup anestetického účinku u různých typů pleti od světlé až po tmavě pigmentovanou (kožní typy I až VI).

Při klinických studiích nebyly pozorovány rozdíly v účinnosti a bezpečnosti (včetně doby nástupu anestezie) mezi staršími (65-96 let) a mladšími pacienty při aplikaci přípravku EMLA na neporušenou kůži.

EMLA vyvolává bifázickou vaskulární odpověď; po úvodní vazokonstrikci následuje vazodilatace v místě aplikace (viz bod 4.8). Bez ohledu na vaskulární odpověď usnadňuje EMLA vpich injekční jehly ve srovnání s krémem obsahujícím placebo. U pacientů s atopickou dermatitidou se objevuje podobná, ale krátkodobější vaskulární reakce. Erytém se objevuje již za 30-60 minut, což lze vysvětlit rychlejším průnikem léčivých látek přes kůži (viz bod 4.4). EMLA může vyvolat přechodné ztluštění kůže, částečně vzhledem k hydrataci kůže pod okluzivním krytím. Tloušťka kůže se na vzduchu snižuje v průběhu 15 minut.

Hloubka kožní anestezie se zvyšuje s dobou aplikace. U 90 % pacientů je kožní anestezie dostatečná pro použití bioptických klíštěk (o průměru 4 mm) do hloubky 2 mm, resp. 3 mm po aplikaci přípravku EMLA na dobu 60 minut, resp. 120 minut.

Použití přípravku EMLA před podáním očkovací látky proti spalničkám-příušnicím-zarděnkám, intramuskulární inaktivované vakcině proti záškrtu-černému kašli-tetanu, vakcině proti polioviru-*Hemophilus*

*influenzae* skupiny b nebo hepatitidě B neovlivňuje průměrné titry protilátek, rozsah sérokonverze a podíl úspěšně imunizovaných pacientů ve srovnání s placebem.

#### Sliznice pohlavních orgánů

Průnik léčivých látek sliznicí pohlavních orgánů je rychlejší, což má za následek i rychlejší nástup anestezie ve srovnání s aplikací na kůži.

Po aplikaci přípravku EMLA na sliznici ženských pohlavních orgánů na dobu 5-10 minut se délka účinné analgezie měřená jako odezva na stimulaci argonovým laserem vyvolávající ostrou bodavou bolest pohybovala v rozmezí 15-20 minut (s individuální variabilitou v rozmezí 5-45 minut).

#### Bércové vředy

Spolehlivé anestezie pro čištění bércových vředů je u většiny pacientů dosaženo v průběhu 30 minut. Aplikace až po dobu 60 minut může dále prohloubit anestezii. Čištění vředové léze by mělo následovat do 10 minut po odstranění krému. Nejsou k dispozici klinické údaje předpokládající delší dobu čekání. EMLA snižuje vnímání bolesti po zákroku po dobu až 4 hodin. EMLA snižuje počet opakovaných zákroků nutných k vyčištění vředové léze ve srovnání s krémem obsahujícím placebo. Nebyl pozorován nepříznivý vliv krému na hojení a bakteriální flóru bércových vředů.

#### Pediatriká populace

V klinických studiích bylo zařazeno více než 2300 pediatrických pacientů všech věkových kategorií a byla prokázána účinnost při vpichu jehly (punkce, kanyla, s.c. a i.m. podání vakcin, lumbální punkce), léčba cévních lézí laserem, kyretáž molusca contagiosa. EMLA snižuje vnímání bolesti jak při vpichu jehly, tak při injekční vakcinaci. U neporušené kůže se analgetická účinnost zvyšuje při době aplikace od 15 do 90 minut, avšak u vaskulárních lézí nebyla prokázána výhoda při aplikaci na dobu 90 minut ve srovnání se 60 minutami. Nebyla prokázána výhoda přípravku EMLA ve srovnání s placebem při použití kapalného dusíku pro kryoterapii běžných bradavic. Nebyla prokázána adekvátní účinnost při obřízce.

V 11 klinických studiích u novorozenců bylo prokázáno, že maximálních koncentrací methemoglobinu je dosaženo 8 hodin po epikutánním podání přípravku EMLA, jsou klinicky nevýznamné při dodržení doporučených dávek a vracejí se k normálním hodnotám po přibližně 12-13 hodinách. Tvorba methemoglobinu je podmíněna celkovým množstvím prilokainu absorbovaného přes kůži a může se tedy zvyšovat při delší době aplikace přípravku EMLA.

Použití přípravku EMLA před podáním očkovacích látek proti spalničkám-příušnicím-zarděnkám nebo intramuskulární vakcině proti záškrtu-černému kašli-tetanu-inaktivovanému polioviru-*Hemophilus influenzae* skupiny b nebo hepatitidě B neovlivňuje průměrné titry protilátek, rozsah sérokonverze, nebo podíl úspěšně imunizovaných pacientů ve srovnání s placebem.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace

Systémová absorpce lidokainu a prilokainu z přípravku EMLA závisí na dávce, ošetřené ploše a době aplikace. Dalšími faktory jsou tloušťka kůže (která se mění v různých částech těla), další podmínky, jako je kožní onemocnění, a oholení kůže. Po aplikaci na bércové vředy může absorpci ovlivnit charakter bércových vředů. Plazmatické koncentrace prilokainu po aplikaci přípravku EMLA jsou o 20-60 % nižší než lidokainu, což je způsobeno větším distribučním objemem a rychlejší eliminací. Hlavní cestou eliminace pro lidokain i prilokain je jaterní metabolismus a vylučování metabolitů ledvinami. Rozsah metabolismu a clearance lokálních anestetik po topické aplikaci přípravku EMLA je řízen rychlostí absorpce. Z tohoto důvodu má snížená clearance, např. u pacientů s těžkým poškozením funkce jater, pouze omezený vliv na systémové plazmatické koncentrace po jednorázové dávce přípravku EMLA a po opakovaném krátkodobém (až 10 dnů) podávání jednou denně.

Příznaky toxicity u obou lokálních anestetik jsou ve zvýšené míře zjevné při zvyšování plazmatických koncentrací z 5 na 10 µg/ml. Je třeba pamatovat na to, že toxicita lidokainu a prilokainu má aditivní charakter.



### *Intaktní kůže*

Po aplikaci přípravku EMLA na stehno *dospělého* člověka (60 g krému na plochu 400 cm<sup>2</sup> na dobu 3 hodiny) byl rozsah absorpce lidokainu a prilokainu přibližně 5 %. Maximálních plazmatických koncentrací (průměr 0,12 µg/ml, resp. 0,07 µg/ml) bylo dosaženo asi za 2-6 hodin po aplikaci.

Po aplikaci (10 g/100 cm<sup>2</sup> na dobu 2 hodin) na tvář byl rozsah absorpce přibližně 10 %. Maximálních plazmatických koncentrací (průměr 0,16 µg/ml, resp. 0,06 µg/ml) bylo dosaženo asi za 1,5-3 hodiny.

Ve studiích s odběrem kožních štěpů u dospělých vedla aplikace na dobu až 7 hodin 40 minut na stehno nebo horní část paže na plochu až 1500 cm<sup>2</sup> k maximálním plazmatickým koncentracím nepřevyšujícím 1,1 µg/ml pro lidokain a 0,2 µg/ml pro prilokain.

### *Sliznice pohlavních orgánů*

Po aplikaci 10 g přípravku EMLA na sliznici pochvy na dobu 10 minut byla maximální plazmatická koncentrace lidokainu, resp. prilokainu (průměr 0,18 µg/ml, resp. 0,15 µg/ml) dosažena za 20-45 minut.

### *Bércové vředy*

Po jednorázové aplikaci 5 až 10 g krému EMLA na bércové vředy o celkové ploše až 64 cm<sup>2</sup> na dobu 30 minut byla maximální plazmatická koncentrace lidokainu (rozmezí 0,05-0,25 µg/ml, v jednom případě 0,84 µg/ml) a prilokainu (0,02-0,08 µg/ml) dosažena za 1 až 2,5 hodiny.

Po aplikaci krému EMLA na bércové vředy o celkové ploše až 50-100 cm<sup>2</sup> na dobu 24 hodin byla maximální plazmatická koncentrace lidokainu (0,19-0,71 µg/ml) a prilokainu (0,06-0,28 µg/ml) obvykle dosažena za 2-4 hodiny.

Po opakované aplikaci 2-10 g přípravku EMLA na bércové vředy o celkové ploše až 62 cm<sup>2</sup> na dobu 30-60 minut 3-7krát za týden a až 15 dávek v průběhu 1 měsíce nebyla zjištěna kumulace lidokainu a jeho metabolitů monoglycinylididu a 2,6-xylidinu, resp. prilokainu a jeho metabolitu o-toluidinu v plazmě. Maximální plazmatické koncentrace pro lidokain, monoglycinylidid a 2,6-xylidin byly 0,41 µg/ml, 0,03 µg/ml a 0,01 µg/ml. Maximální plazmatické koncentrace pro prilokain a o-toluidin byly 0,08 µg/ml a 0,01 µg/ml.

Po opakovaném podání 10 g přípravku EMLA na chronické bércové vředy na plochu v rozmezí 62-160 cm<sup>2</sup> na dobu 60 minut jednou denně po dobu 10 po sobě jdoucích dnů byla průměrná celková maximální koncentrace lidokainu a prilokainu 0,6 µg/ml. Maximální koncentrace nezávisí na věku pacienta, ale je významně (p < 0,01) závislá na ploše bércových vředů. Zvětšení plochy bércového vředu o 1 cm<sup>2</sup> vede ke zvýšení C<sub>max</sub> pro lidokain a prilokain celkem o 7,2 ng/ml. Celková maximální plazmatická koncentrací lidokainu a prilokainu je menší než jedna třetina koncentrace, která je spojena s toxickými projevy, a bez zjevné kumulace po 10 dnech.

### *Zvláštní populace*

#### *Starší pacienti*

Plazmatické koncentrace lidokainu a prilokainu po aplikaci přípravku EMLA na neporušenou kůži u geriatrických a negeriatrických pacientů jsou velmi nízké a dostatečně vzdálené od potenciálně toxických hladin.

#### *Pediatriká populace*

Plazmatické koncentrace lidokainu a prilokainu u pediatrických pacientů různých věkových kategorií po aplikaci přípravku EMLA jsou též nižší než potenciálně toxické hladiny. Viz tabulka 4.

**Tabulka 4 Plazmatické koncentrace lidokainu a prilokainu po aplikaci přípravku EMLA u pacientů různých věkových kategorií od 0 měsíců do 8 let**

Věk	Aplikované množství krému	Doba aplikace krému na kůži	Plazmatická koncentrace [ng/ml]	
			lidokain	prilokain

0-3 měsíce	1 g/10 cm <sup>2</sup>	1 hodina	135	107
3-12 měsíců	2 g/16 cm <sup>2</sup>	4 hodiny	155	131
2-3 roky	10 g/100 cm <sup>2</sup>	2 hodiny	315	215
6-8 let	10-16 g/100-160 cm <sup>2</sup> (1 g/10 cm <sup>2</sup> )	2 hodiny	299	110

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích u zvířat byly toxické projevy zaznamenány po vysokých dávkách lidokainu nebo prilokainu nebo obou látek v kombinaci složený z účinků na centrální nervový systém a kardiovaskulární systém. Při kombinaci obou látek byly patrné jen aditivní účinky bez známek synergismu nebo neočekávaných toxických projevů. U obou látek byla potvrzena nízká akutní toxicita po perorálním podání, což dává předpoklad pro dobrý bezpečnostní profil při náhodném požití přípravku EMLA. Ve studiích na reprodukční toxicitu byla pozorována embryotoxicita nebo fetotoxicita lidokainu u dávek 25 mg/kg s.c. u králíků a u prilokainu u dávek od 100 mg/kg i.m. u laboratorních potkanů. Lidokain nemá žádný vliv na postnatální vývoj mláďat laboratorních potkanů u dávek nižších než jsou toxické dávky pro samici. Nebylo pozorováno poškození fertility samic a samců laboratorních potkanů lidokainem nebo prilokainem. Lidokain přechází přes placentární bariéru běžnou difuzí. Poměr mezi embryofetální dávkou a sérovou koncentrací u matky je 0,4 až 1,3.

Žádná z obou látek neměla mutagenní vlastnosti v testech na genotoxicitu in vitro a in vivo. Studie na kancerogenitu nebyly provedeny s látkami samotnými ani jejich kombinací s ohledem na indikace a trvání terapeutického použití těchto léčivých látek.

Metabolit lidokainu, 2,6-dimethylanilin, a metabolit prilokainu, o-toluidin, mají genotoxické aktivity. V neklinických toxikologických studiích bylo prokázáno, že tyto metabolity mají při dlouhodobé expozici kancerogenní potenciál. Hodnocení rizika pro člověka srovnáním maximální expozice při intermitentním podání lidokainu a prilokainu s expozicí v neklinických studiích ukazuje na dostatečný bezpečnostní profil přípravku při klinickém podávání.

Byla prokázána dobrá lokální snášenlivost emulze lidokainu a prilokainu v hmotnostním poměru 1:1, krému nebo gelu na neporušené i porušené kůži a sliznicích.

Po jednorázové aplikaci emulze lidokainu a prilokainu v hmotnostním poměru 1:1 v dávce 50 mg/g do oka pokusných zvířat byla pozorována významná iritace. Jedná se o stejnou koncentraci a podobnou aplikační formu jako přípravek EMLA. Tato lokální reakce může být ovlivněna vyšší hodnotou pH přípravku (přibližně 9), ale pravděpodobně částečně i iritačním potenciálem lokálních anestetik samotných.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

[Doplň se na národní úrovni]

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

[Doplň se na národní úrovni]

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

[Doplň se na národní úrovni]

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

[Doplň se na národní úrovni]

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### Opatření před použitím nebo podáním léčivého přípravku

Osoby, které často aplikují nebo odstraňují krém, by měly zajistit, že je vyloučen kontakt s přípravkem, aby se vyloučilo riziko vývoje hypersensitivity.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Doplň se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplň se na národní úrovni]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR }

Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR }

[Doplň se na národní úrovni]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[Doplň se na národní úrovni]

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**Krabička**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMLA a související názvy (viz Příloha I) 25 mg/g + 25 mg/g krém  
[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

lidocainum/prilocainum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Doplní se na národní úrovni]

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se na národní úrovni]

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Kožní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vyhněte se kontaktu s očima.

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

### 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[Doplní se na národní úrovni]

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[Doplní se na národní úrovni]

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Doplní se na národní úrovni]

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Hliníková tuba 5 g**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

EMLA a související názvy (viz Příloha I) 25 mg/g + 25 mg/g krém  
[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]  
lidocainum/prilocainum

Kožní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

5 g

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

Hliníková tuba – 30 g

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EMLA a související názvy (viz Příloha I) 25 mg/g + 25 mg/g krém  
[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

lidocainum/prilocainum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

[Doplní se na národní úrovni]

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

[Doplní se na národní úrovni]

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

[Doplní se na národní úrovni]

30 g krém

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Kožní podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Vyhněte se kontaktu s očima.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

[Doplní se na národní úrovni]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**



[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[Doplní se na národní úrovni]

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[Doplní se na národní úrovni]

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

EMLA a související názvy (viz Příloha I) 25 mg/g + 25 mg/g krém  
[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek EMLA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek EMLA používat
3. Jak se přípravek EMLA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek EMLA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek EMLA a k čemu se používá**

EMLA obsahuje dvě léčivé látky nazývané lidokain a prilokain. Obě patří do skupiny léčivých přípravků označovaných jako lokální anestetika.

EMLA působí tak, že znecitlivuje na krátkou dobu povrch kůže. Používá se na kůži před některými lékařskými výkony. Napomáhá k vyvolání dočasné ztráty vnímání bolesti na kůži, přesto v tomto místě můžete vnímat tlak nebo dotyk.

#### **Dospělí, dospívající a děti**

Přípravek lze použít ke znecitlivění kůže před:

- Vpichem injekční jehly (např. před injekcí nebo odběrem krve).
- Menšími výkony na kůži.

#### **Dospělí a dospívající**

Přípravek lze použít:

- Ke znecitlivění pohlavních orgánů před:
  - Vpichem injekční jehly.
  - Lékařskými výkony, jako je odstraňování bradavic.

Použití přípravku EMLA na pohlavní orgány lze pouze pod dohledem lékaře nebo zdravotní sestry.

#### **Dospělí**

Přípravek lze použít ke znecitlivění kůže před:

- Čištěním a odstraňováním odumřelé kůže bércových ředů

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek EMLA používat**

**Nepoužívejte přípravek EMLA**

- jestliže jste alergický(á) na lidokain nebo prilokain, podobná lokální anestetika nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### **Upozornění a opatření**

Informujte lékaře nebo lékárníka před použitím přípravku EMLA

- jestliže máte Vy nebo Vaše dítě vzácnou vrozenou nemoc mající vliv na krev a nazývanou “deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy”.
- jestliže Vy nebo Vaše dítě má problém s množstvím krevního barviva označovaný jako “methemoglobinemie”.
- Nepoužívejte přípravek EMLA na plochy kůže postižené vyrážkou, pořezané, odřené nebo jinak poraněné, kromě běrcových vředů. Pokud se některý z problémů týká také Vás, poraďte se před použitím krému s lékařem nebo lékárníkem.
- jestliže je Vaše kůže nebo kůže Vašeho dítěte postižena svěděním, též “atopická dermatitida”, může být dostatečná kratší doba aplikace. Doba aplikace delší než 30 minut může vést ke zvýšenému výskytu místních kožních reakcí (viz též bod 4 “Možné nežádoucí účinky”).
- jestliže užíváte některé léky k léčbě poruch srdečního rytmu (antiarytmika třídy III, jako je amiodaron). V tomto případě bude lékař sledovat funkci Vašeho srdce.

Vzhledem k možnosti zvýšeného vstřebávání přes čerstvě oholenou pokožku, dodržujte doporučené dávkování, velikost plochy kůže a dobu aplikace.

EMLA se nesmí dostat do očí, neboť může vyvolat podráždění. Pokud se EMLA nechtěně dostane do oka, okamžitě vyplachujte oko vlažnou vodou nebo zředěným roztokem kuchyňské soli (chlorid sodný). Buďte přitom opatrní a oko chraňte do doby, než se obnoví jeho normální citlivost.

EMLA se nesmí aplikovat na poraněný ušní bubínek.

Pokud se EMLA použije před podáním živé očkovací látky (např. vakcína proti tuberkulóze), měl(a) byste se dostavit na kontrolu výsledku očkování v předem určeném čase k lékaři nebo zdravotní sestře.

### **Děti a dospívající**

U novorozenců/kojenců mladších než 3 měsíce je často pozorován přechodný klinicky nezávažný vzestup krevního barviva “methemoglobinu” po dobu až 12 hodin po aplikaci přípravku EMLA.

Účinnost přípravku EMLA před odběrem krve z paty novorozenců nebyla v klinických studiích potvrzena.

Účinnost EMLA k vyvolání dostatečného znecitlivění před obřízkou nebyla v klinických studiích potvrzena.

EMLA se nesmí aplikovat na sliznici pohlavních orgánů (např. sliznice pochvy) u dětí (ve věku do 12 let), protože není dostek údajů o vstřebávání léčivých látek.

EMLA se nesmí používat u dětí mladších než 12 měsíců, které jsou souběžně léčeny léky, které ovlivňují hladinu krevního barviva “methemoglobinu” v krvi (např. sulfonamidy, viz též bod 2 “Další léčivé přípravky a přípravek EMLA”).

EMLA se nesmí používat u předčasně narozených dětí.

### **Další léčivé přípravky a přípravek EMLA**

Informujte svého lékaře či lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo nebo které možná budete užívat. To se týká i přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Přípravek EMLA může ovlivňovat účinek jiných léciv a jiná léciva mohou ovlivňovat účinek přípravku EMLA. Zvláště důležité je informovat lékaře nebo lékárníka, jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užíval(a) některý z následujících léciv:

- Léky k léčbě infekcí nazývané „sulfonamidy“ a nitrofurantinin.
- Léky k léčbě epilepsie nazývané fenytoin a fenobarbital.
- Jiná lokální anestetika.

- Léky k léčbě nepravidelného srdečního rytmu, např. amiodaron.
- Cimetidin nebo betablokátory, které mohou zvyšovat hladiny lidokainu v krvi. Tato interakce nemá žádnou klinickou závažnost při krátkodobém podávání přípravku EMLA v doporučených dávkách.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Občasné použití přípravku EMLA v průběhu těhotenství pravděpodobně nemá nežádoucí vliv na plod.

Léčivé látky přípravku EMLA (lidokain a prilokain) se vylučují do mateřského mléka. Množství je tak malé, že neexistuje obecné riziko pro kojence.

Studie provedené na zvířatech neprokázaly škodlivý vliv na samčí a samičí plodnost.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

EMLA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje, pokud je použita v doporučených dávkách.

### **Přípravek EMLA obsahuje hydrogencinomakrogol**

Hydrogencinomakrogol může vyvolat kožní reakce.

## **3. Jak se přípravek EMLA používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Použití přípravku EMLA**

- Kam nanést přípravek EMLA, jaké množství nanést a čas nanesení závisí na důvodech použití.
- Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra nanese krém nebo Vám ukáže, jak to provedete sám(sama).
- Pokud je EMLA použita na pohlavní orgány, používá se pod dohledem lékaře nebo zdravotní sestry.

### **Nepoužívejte přípravek EMLA na následující plochy:**

- Pořezané, odřené nebo poraněné, kromě bércových vředů.
- Na místa postižená vyrážkou nebo ekzémem.
- Do očí a do jejich blízkosti.
- Do nosu, ucha nebo úst.
- Do konečníku.
- Na pohlavní orgány dětí.

Osoby, které často nanášejí nebo odstraňují krém, by se měly vyvarovat kontaktu s krémem, aby předešly vývoji hypersenzitivity.

Ochrannou membránu v ústí tuby propíchněte obrácenou stranou uzávěru.

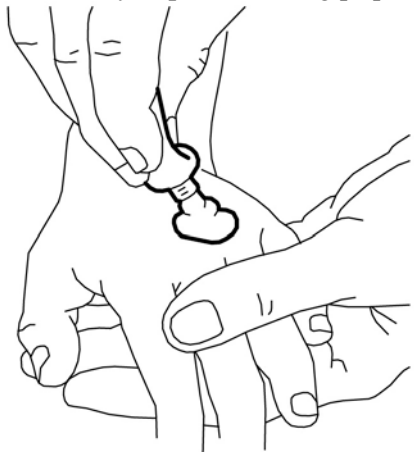
### **Použití na kůži před malými výkony (např. před vpichem injekční jehly nebo malými výkony na kůži):**

- Krém se nanese na kůži v silné vrstvě. Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám poradí kam krém nanést.
- Krém se pak překryje neprodyšným obvazem (plastická fólie). Obvaz se odstraní až před samotným výkonem. Pokud krém nanášíte sám(a), ujistěte se, že jste obdržel(a) obvaz od lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Doporučená dávky pro dospělé a dospívající od 12 roků je 2 g (gramy).

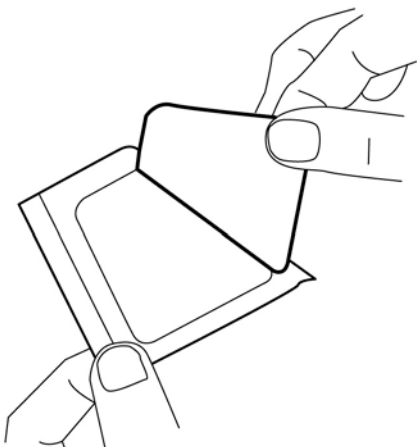
- U dospělých a dospívajících od 12 let se krém nanese na dobu alespoň 60 minut před výkonem (pokud není krém použit na pohlavní orgány). Doba nanesení by neměla přesáhnout 5 hodin před výkonem.
- U dětí závisí množství přípravku EMLA a doba nanesení na jejich věku. Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vám poradí jaké množství a kdy krém nanést.

Když krém naneste, je velmi důležité, abyste se řídil(a) pokyny uvedenými níže:

1. Vytlačte kopeček krému na kůži tam, kde bude potřeba (např. na místo, kde dojde ke vpichu injekční jehly). Množství krému vytlačené z 30g tuby dlouhé asi 3,5 cm a odpovídá 1 g krému. Polovina 5g tuby odpovídá asi 2 g přípravku EMLA.



2. Nevracejte krém zpět do tuby.
3. Odlepte středovou čtvercovou část z obvazu.



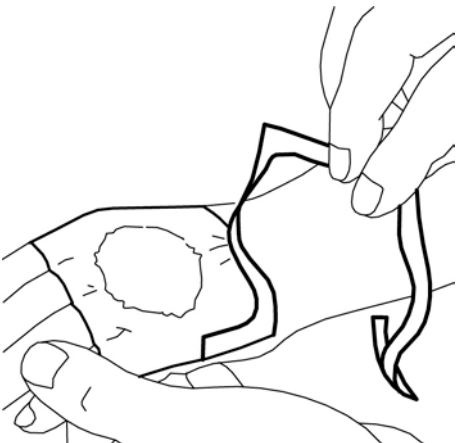
4. Odlepte papír, který zakrývá opačnou stranu obvazu.



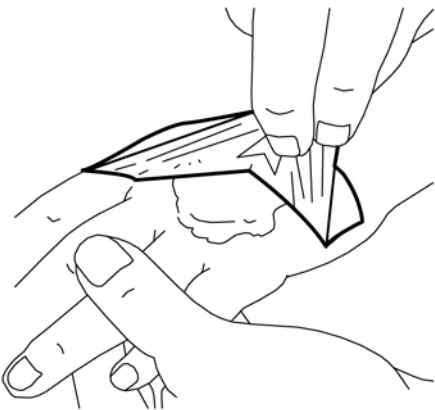
5. Odstraňte ochranné papírové vrstvy obvazu. Přiložte obvaz touto stranou na krém tak, aby nedošlo k vytlačení krému za obvaz.



6. Odstraňte plastovou zadní stranu. Přitlačte opatrně okraje obvazu. Ponechte na místě po dobu alespoň 60 minut.



7. Váš lékař nebo zdravotní sestra odstraní obvaz a krém těsně před lékařským výkonem (např. před vpichem injekční jehly)



**Použití na větších plochách čerstvě oholené kůže před ambulantními výkony (např. před odstraňováním chloupků)**

Obvyklá dávka je 1 g krému na jednu plochu kůže o velikosti 10 cm<sup>2</sup> (10 centimetrů čtverečních) aplikované na dobu 1 až 5 hodin s okluzivním krytím. EMLA se nesmí používat na plochy čerstvě oholené kůže větší než 600 cm<sup>2</sup> (600 centimetrů čtverečních, např. 30 cm krát 20 cm). Maximální dávka je 60 g.

**Použití na kůži před výkony prováděnými v nemocnici (např. odběr kožních štěpů), které vyžadují hlubší kožní anestezii**

- Přípravek EMLA lze tímto způsobem použít u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let.
- Obvyklá dávka je 1,5 g až 2 g krému na jednu plochu kůže o velikosti 10 cm<sup>2</sup> (10 centimetrů čtverečních).
- Krém se nanese na kůži a překryje okluzivním obvazem na dobu 2 až 5 hodin.

### **Použití na kůži před odstraňováním kožních výstupků nazývaných „moluska“**

- Přípravek EMLA lze použít u dětí a dospívajících na kůži postižené atopickou dermatitidou.
- Obvyklá dávka závisí na věku dítěte a používá se 30 až 60 minut (30 minut u pacientů s atopickou dermatitidou). Váš lékař, zdravotní sestra nebo lékárník Vám poradí, jaké množství krému použít.

### **Použití na kůži pohlavních orgánů před injekcí lokálních anestetik**

- Přípravek EMLA lze tímto způsobem použít pouze u dospělých a dospívajících od 12 let.
- Obvyklá dávka je 1 g krému (1 g až 2 g na kůži ženských pohlavních orgánů) na jednu plochu kůže o velikosti 10 cm<sup>2</sup> (10 centimetrů čtverečních).
- Krém se nanese a překryje okluzivním obvazem. Doba nanesení je 15 minut na kůži mužských pohlavních orgánů a 60 minut na kůži ženských pohlavních orgánů.

### **Použití na pohlavní orgány před menšími výkony na kůži (např. odstraňování bradavic)**

- Přípravek EMLA lze tímto způsobem použít pouze u dospělých a dospívajících od 12 let.
- Doporučená dávka je 5 g až 10 g krému na dobu 10 minut. Okluzivní obvaz se nepoužívá. Lékařský výkon následuje ihned poté.

### **Použití na bércové vředy před čištěním nebo odstraňováním odumřelé kůže**

- Obvyklá dávka je 1 g až 2 g krému na jednu plochu o velikosti 10 cm<sup>2</sup> a celková dávka až 10 g.
- Krém se nanese a překraje neprodyšnou obvazem, např. plastovou fólií. Před čištěním bércových vředů se takto ponechá po dobu 30 až 60 minut. Krém se odstraní gázou a ihned se začne s čištěním.
- Přípravek EMLA lze použít před čištěním bércových vředů až 15krát v průběhu 1-2 měsíců.
- Při použití na bércové vředy lze tubu přípravku EMLA použít pouze jednorázově. Tubu i s případným zbylým obsahem je třeba po každém použití u pacienta zlikvidovat.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku EMLA, než jste měl(a)**

Pokud nanese více přípravku EMLA než Vám poradil lékař, lékárník nebo zdravotní sestra, zavolejte jim ihned, a to i v případě, že nemáte žádné příznaky.

Známky použití příliš velkého množství přípravku EMLA jsou uvedeny níže. Tyto známky jsou nepravděpodobné, pokud použijete doporučené množství přípravku EMLA.

- Točení hlavy nebo závrať.
- Brnění kůže v okolí úst a necitlivost jazyka.
- Změny chuti.
- Neostré vidění.
- Zvonění v uších.
- Existuje i riziko rozvoje „akutní methemoglobinémie“ (problém s hladinou krevního barviva). Tato situace je pravděpodobnější, pokud se současně užívají některé jiné léky. Pokud k tomu dojde, barva kůže se změní na modro-šedavou v důsledku nedostatku kyslíku.

V závažných případech předávkování se mohou objevit příznaky jako jsou křeče, nízký krevní tlak, zpomalené dýchání, zástava dechu a poruchy srdečního rytmu. Tyto nežádoucí účinky mohou ohrožovat život.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Kontaktujte lékaře nebo lékárníka vždy, pokud Vás kterýkoli z následujících nežádoucích účinků obtěžuje nebo přetrvává. Lékaře informujte i v případech, kdy se v průběhu používání přípravku EMLA necítíte dobře.



Mírné reakce (jako je zblednutí nebo naopak zčervenání kůže, mírný otok, počáteční pocit pálení nebo svědění) se mohou objevit v místě, kde je přípravek EMLA nanesen. To jsou obvyklé reakce na krém a anestetika a vymizí samovolně bez nějakých zásahů.

Jestliže zaznamenáte nějaké potíže nebo neobvyklé reakce při používání přípravku EMLA, přestaňte přípravek používat a poraďte se co nejdříve s lékařem nebo lékárníkem.

#### **Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí)**

- Přejídná místní kožní reakce (zblednutí, zčervenání, opuchnutí) ošetřované oblasti kůže, sliznice pohlavních orgánů nebo bérceových vředů.
- Úvodní mírný pocit pálení, svědění nebo horka ošetřované oblasti sliznice pohlavních orgánů nebo bérceových vředů.

#### **Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí)**

- Úvodní mírný pocit pálení, svědění nebo horka ošetřované oblasti kůže.
- Necitlivost ošetřované oblasti v průběhu výkonu na sliznici pohlavních orgánů.
- Podráždění ošetřované oblasti kůže v průběhu léčby bérceových vředů.

#### **Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 lidí)**

- Alergické reakce, které se mohou vzácně vyvinout v anafylaktický šok (kožní vyrážka, otok, horečka, obtížné dýchání a mdloba) v průběhu léčby na kůži, sliznici pohlavních orgánů nebo bérceových vředů.
- Methemoglobinémie (porucha krve) v průběhu léčby na kůži.
- Drobné krvácení podobné červeným tečkám v ošetřované oblasti (zvláště u dětí s ekzémem při delší době aplikace krému) v průběhu léčby na kůži.
- Podráždění očí, pokud se EMLA nechtěně dostala do kontaktu s okem v průběhu léčby na kůži.

#### **Další nežádoucí účinky u dětí**

Methemoglobinémie, porucha krve, která je častěji pozorována, často ve spojitosti s předávkováním, u novorozenců a dětí ve věku od 0 do 12 měsíců.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek EMLA uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za: „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

[Doplní se na národní úrovni]

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek EMLA obsahuje**

- Léčivými látkami jsou: lidocainum a prilocainum.

[Doplň se na národní úrovni]

### **Jak přípravek EMLA vypadá a co obsahuje toto balení**

[Doplň se na národní úrovni]

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

[viz Příloha I - doplň se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

### **Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:**

Rakousko	Emla 5% - Crème
Belgie	Emla 25 mg/25 mg crème
Kypr	Emla Cream 5%
Česká republika	Emla krém 5%
Dánsko	Emla
Finsko	EMLA
Francie	EMLA 5 POUR CENT, crème
Německo	EMLA
Řecko	EMLA
Island	Emla
Irsko	EMLA 5% w/w Cream
Itálie	EMLA
Lotyšsko	Emla 5 % cream
Lucembursko	Emla 25 mg/25 mg crème
Malta	EMLA 5% w/w Cream
Norsko	Emla
Polsko	EMLA
Portugalsko	Emla
Španělsko	EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema
Švédsko	EMLA
Nizozemsko	Emla
Velká Británie	Emla Cream 5%

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}**

[Doplň se na národní úrovni]