

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РОМЛА 25 mg/25 mg/g крем
ROMLA 25 mg/25 mg/g cream

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки грам от крема съдържа 25 mg лидокаин (*lidocaine*) и 25 mg прилокаин (*prilocaine*).

Помощно вещество с известно действие

Полиоксил хидрогенирано рициново масло 19 mg за 1 g крем.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем

РОМЛА е бял лек крем.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

РОМЛА крем е показан за:

- Локална анестезия на кожата във връзка с:
 - вкарване на игла, напр. интравенозни катетри или вземане на кръв за изследване;
 - повърхностни хирургични процедури;при възрастни и в педиатричната популация
- Локална анестезия на гениталната лигавица, напр. преди повърхностни хирургични процедури или инфилтрационна анестезия; при възрастни и юноши ≥ 12 години
- Локална анестезия на язви на краката за улесняване на механичното почистване/дебридман само при възрастни

4.2 Дозировка и начин на приложение

Прилагането на РОМЛА на гениталната лигавица, кожата на гениталите или язви на краката може да се извършва от медицински специалист.

Дозировка

Възрастни и юноши

Подробностите относно показанията или процедурите за приложение с дозировката и времето на приложение са дадени в Таблицы 1 и 2.

За допълнителни указания относно правилната употреба на продукта при такива процедури, моля вижте "Начин на приложение".

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160418
Разрешение №	8614414-7, 57186
Одобрение №	23.12.2021



Таблица 1. Възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи

Показание/процедура	Дозировка и време на приложение
Кожа	
Малки процедури, напр. вкарване на игла и хирургично лечение на локализиранни лезии.	2 g (приблизително половин туба от 5 g) или приблизително 1,5 g / 10 cm ² за 1 до 5 часа ¹⁾
Дермални процедури върху наскоро избърсната кожа на големи участъци на тялото, напр. лазерно премахване на косми (самостоятелно приложение от пациента)	Максимална препоръчителна доза: 60 g. Максимален препоръчителен участък на третиране; 600 cm ² за минимум 1 час, максимум 5 часа ¹⁾ .
Дермални хирургични процедури върху по-големи участъци в болнични условия, напр. присаждане на кожа.	Прибл. 1,5-2 g / 10 cm ² за 2 до 5 часа ¹⁾ .
Кожа на мъжки генитални органи Преди инжектиране на локални анестетици	1 g / 10 cm ² за 15 минути
Кожа на женски генитални органи Преди инжектиране на локални анестетици ²⁾	1-2 g / 10 cm ² за 60 минути
Генитална лигавица	
Хирургично лечение на локализиранни лезии, напр. премахване на генитални брадавици (condylomata acuminata) и преди инжектиране на локални анестетици	Приблизително 5-10 g крем за 5-10 минути ¹⁾³⁾⁴⁾ .
Преди кюретаж на шийката на матката	10 g крем трябва да се приложи в латералните вагинални форникси за 10 минути.
Язва(и) на краката	
<u>Само при възрастни</u> Механично почистване/дебридман	Приблизително 1-2 g/10 cm ² до общо 10 g в язвата(ите) на краката ³⁾⁵⁾ . Време на приложение: 30-60 минути.

¹⁾ След по-продължително време на приложение анестезията намалява.

²⁾ Върху кожата на женски гениталии, самостоятелното приложение на РОМЛА в продължение на 60 или 90 минути не осигурява достатъчна анестезия за термокаутеризация или диатермия на генитални брадавици.

³⁾ Не са определени плазмените концентрации при пациентите, лекувани с дози >10 g (вж. също точка 5.2).

⁴⁾ При юноши с тегло под 20 kg максималната доза на РОМЛА върху гениталната лигавица трябва да се намали пропорционално.

⁵⁾ РОМЛА е използвана за лечение на язви на краката до 15 пъти за период от 1 до 2 месеца без загуба на ефикасност или повишен брой или тежест на нежеланите събития.



Таблица 2. Педиатрични пациенти на възраст 0-11 години

Възрастова група	Процедура	Дозировка и време на приложение
	Малки процедури, напр. вкарване на игла и хирургично лечение на локализиран лезии.	Приблизително 1 g/10 cm ² за един час (вж. подробностите по-долу)
Новородени кърмачета и кърмачета на 0-2 месеца ¹⁾²⁾³⁾		До 1 g и 10 cm ² за един час ⁴⁾
Кърмачета на 3-11 месеца ¹⁾²⁾		До 2 g и 20 cm ² за един час ⁵⁾
Прохождащи деца и деца на 1-5 години		До 10 g и 100 cm ² за 1-5 часа ⁶⁾
Деца на 6-11 години		До 20 g и 200 cm ² за 1-5 часа ⁶⁾
Педиатрични пациенти с атопичен дерматит	Преди премахване на молуски	Време на приложение: 30 минути

¹⁾ При новородени кърмачета, родени на термин и кърмачета по-малки от 3 месеца трябва да се приложи само една доза за период от 24 часа. При деца на възраст 3 месеца и по-големи може да се дадат максимум 2 дози през най-малко 12 часа за период от 24 часа, вж. точки 4.4 и 4.8.

²⁾ От съображения за безопасност, РОМЛА не трябва да се използва при кърмачета до 12-месечна възраст, получаващи лечение с метхемоглобин-индуциращи средства, вж. точки 4.4 и 4.8.

³⁾ От съображения за безопасност, РОМЛА не трябва да се използва при деца на гестационна възраст 37 седмици, вж. точка 4.4.

⁴⁾ Приложението за > 1 час не е документирано.

⁵⁾ Не е наблюдавано клинично значимо повишение на нивата на метхемоглобин след време на приложение до 4 часа върху 16 cm².

⁶⁾ След по-продължително време на приложение анестезията намалява.

Безопасността и ефикасността при употребата на РОМЛА върху кожата и лигавицата на гениталиите не са установени при деца под 12 години.

Наличните педиатрични данни не показват достатъчна ефикасност при циркумцизия.

Старческа възраст

Не е необходимо намаление на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо намаление на единичната доза при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо намаление на дозата при пациенти с ограничена бъбречна функция.

Начин на приложение

Прилагане върху кожата

Защитната мембрана на тубата се перфорира, като се натисне с капачката. Един грам от РОМЛА, изстискан от туба от 30 g, е приблизително 3,5 cm. Ако е необходимо високо ниво на точност при дозирането, за да се предотврати предозиране (т.е. при новородени



кърмачета при дози, близки до максималните или ако са необходими две апликации за период от 24 часа), може да се използва спринцовка, при която 1 ml = 1 g.

Трябва да се приложи дебел слой РОМЛА на кожата под оклузивна превръзка, включително на кожата на гениталиите. При приложение на по-големи участъци, като напр. присаждане на кожа, върху оклузивната превръзка трябва да се приложи еластичен бинт, за да се осигури равномерно разпределение на крема и да се защити участъка. При атопичен дерматит времето на приложение трябва да се намали.

При процедурите върху гениталната лигавица не е необходима оклузивна превръзка. Процедурата трябва да се започне незабавно след отстраняването на крема.

При процедурите върху язви на краката трябва да се приложи дебел слой РОМЛА под оклузивна превръзка. Почистването трябва да започне веднага след отстраняването на крема.

Тубата с РОМЛА е предназначена за еднократна употреба, когато се използва при язви на краката: Тубата с някакво остатъчно съдържание трябва да се изхвърли след всяко лечение на пациента.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лидокаин и/или прилокаин или локални анестетици от амиден тип или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с дефектна глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, наследствена или идиопатична метхемоглобинемия са по-чувствителни към индуцирани от активното вещество признаците на метхемоглобинемия. При пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа антидотът метиленово синьо е неефективен за намаление на метхемоглобина и е възможно самият той да окисли хемоглобина и поради това терапия с метиленово синьо не може да се приложи.

Поради недостатъчно данни относно абсорбцията, РОМЛА не трябва да се прилага на открити рани (с изключение на язви на краката).

Поради потенциално засилена абсорбция върху наскоро избръснатата кожа, важно е да се спазват препоръките за дозировката, площта и времето на приложение (вж. точка 4.2).

Трябва да се внимава, когато РОМЛА се прилага на пациенти с атопичен дерматит. По-кратко време на приложение (15-30 минути) може да бъде достатъчно (вж. точка 5.1). Приложение за време над 30 минути при пациенти с атопичен дерматит може да доведе до повишена честота на локални съдови реакции, по-специално зачервяване на мястото на приложение и в някои случаи петехии и пурпура (вж. точка 4.8). Препоръчва се кремът да се приложи за 30 минути, преди отстраняване на молкоските при деца с атопичен дерматит.

Когато се прилага в близост до очите, РОМЛА трябва да се използва особено внимателно, защото може да предизвика дразнене на очите. Загубата на защитни рефлексии може да направи възможни дразнене на корнеята и потенциална абразия. При контакт с очите, те трябва да незабавно се изплакнат с вода или с разтвор на натриев хлорид и да се защитят до възвръщане на чувствителността.

РОМЛА не трябва да се прилага върху увредена тъпанчева мембрана. Тестове на лабораторни животни са показали, че РОМЛА има ототоксичен ефект, когато се инстилира в средното ухо. Животни с интактна тъпанчева мембрана обаче не показват отклонение, при инстилация на РОМЛА във външния слухов канал.



Пациентите, лекувани с антиаритмични средства клас III (напр. амиодарон), трябва внимателно да се проследяват, като може да се има предвид и проследяване на ЕКГ, тъй ефектите по отношение на сърцето могат да бъдат адитивни.

Лидокаин и прилокаин в концентрации над 0,5-2% имат бактерицидни и противовирусни свойства. Поради тази причина, резултатите от вътрекожните инжекции с живи ваксини трябва да се проследяват, въпреки че едно клинично изпитване показва, че имунизационният отговор, оценен чрез образуване на локално зачервяване, не се повлиява, когато РОМЛА се използва преди ваксинация с БЦГ.

РОМЛА съдържа, полиокси хидрогенирано рациново масло което може да предизвика кожни реакции.

Педиатрична популация

Проучванията не са могли да докажат ефикасността на РОМЛА при убождане на петата при новородени кърмачета.

При новородени кърмачета/кърмачета под 3 месеца често е наблюдавано преходно повишение без клинично значение на нивата на метхемоглобин до 12 часа след приложение на РОМЛА в препоръчителната доза.

Ако препоръчителната доза се надхвърли, пациентът трябва да се проследява за системни нежелани реакции вследствие на метхемоглобинемия (вж. точки 4.2, 4.8 и 4.9).

РОМЛА не трябва да се използва

- при новородени кърмачета/кърмачета до 12-месечна възраст, получаващи едновременно лечение с метхемоглобин-индуциращи средства;
- при недоносени новородени кърмачета с гестационна възраст под 37 седмици, тъй като те са изложени на риск от повишени нива на метхемоглобин.

Безопасността и ефикасността от употребата на РОМЛА върху кожата и лигавиците на гениталиите не са установени при деца под 12 години.

Наличните педиатрични данни не показват достатъчна ефикасност при циркулмизия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Прилокаин във високи дози може да предизвика повишение на нивата на метхемоглобин, особено във връзка с метхемоглобин-индуциращи лекарствени продукти (напр. сулфонамиди, нитрофурантоин, фенитоин, фенobarбитал). Този списък не е изчерпателен.

При големи дози на РОМЛА трябва да се помисли за риска от допълнителна системна токсичност при пациенти, получаващи други локални анестетици или лекарствени продукти, структурно сходни с локалните анестетици, тъй като токсичните ефекти са адитивни.

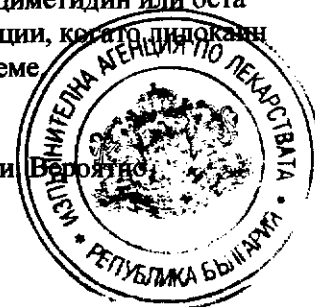
Специфични проучвания на взаимодействието на лидокаин/прилокаин и антиаритмични средства клас III (напр. амиодарон) не са извършвани, но се препоръчва предпазливост (вж. също точка 4.4).

Лекарствените продукти, които намаляват клирънса на лидокаин (напр. циметидин или бета блокери), потенциално могат да причинят токсични плазмени концентрации, когато лидокаин се прилага многократно във високи дози за продължителен период от време.

Педиатрични популация

Специфични проучвания на взаимодействията при деца не са провеждани. Вероятно взаимодействията са подобни на тези при възрастната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Въпреки че локалното приложение е свързано само с ниско ниво на системна абсорбция, употребата на РОМЛА при бременни жени трябва да се извършва внимателно, защото няма достатъчно данни относно употребата на РОМЛА при бременни жени. Проучванията при животни, обаче, не показват никакви преки или непреки отрицателни ефекти върху бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Наблюдавана е репродуктивна токсичност при подкожно/интрамускулно приложение на високи дози лидокаин или прилокаин, надхвърлящи значително експозицията при локално приложение (вж. точка 5.3).

Лидокаин и прилокаин преминават през плацентарната бариера и могат да се резорбират във тъканите на фетуса. Логично е да се допусне, че лидокаин и прилокаин са използвани при голям брой бременни жени и жени в детеродна възраст. До сега не са съобщени специфични нарушения на репродуктивния процес, напр. повишена честота на малформации или други ефекти пряко или непряко увреждащи фетуса.

Кърмене

Лидокаин и по всяка вероятност прилокаин се екскретират в кърмата, но в такива малки количества, че обикновено няма риск детето да се повлияе при терапевтични дозови нива. РОМЛА може да се използва по време на кърмене, ако е клинично необходимо.

Фертилитет

Проучванията при животни не са показали увреждане на фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се използва в препоръчителните дози, РОМЛА не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са свързани с ефектите на мястото на приложение (преходни локални реакции на мястото на приложение), съобщавани като чести.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), свързани с терапията с РОМЛА, са дадени в таблицата по-долу.

Таблицата се основава на нежеланите събития, съобщени по време на клиничните изпитвания и/или постмаркетинговата употреба. Честотата на нежелани реакции е дадена според системно-организиран клас (SOC) по MedDRA и на ниво предпочитани термини.

В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени според категориите за честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 3. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			Метхемоглобинемия ¹
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност ^{1, 2, 3}
Нарушения на очите			Корнеално дразнене ¹
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пурпура ¹ , петехии ¹ (особено след продължително време на приложение при деца с атопичен дерматит или mollusca contagiosa)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Усещане на парене ^{2, 3} Сърбеж на мястото на приложение ^{2, 3} Еритем на мястото на приложение ^{1, 2, 3} Оток на мястото на приложение ^{1, 2, 3} Топлина на мястото на приложение ^{2, 3} Бледост на мястото на приложение ^{1, 2, 3}	Усещане на парене ¹ Дразнене на мястото на приложение ³ Сърбеж на мястото на приложение ¹ Парестезии на мястото на приложение ² като напр. изтръпване Топлина на мястото на приложение ¹	

¹ Кожа

² Генитална лигавица

³ Язва на краката

Педиатрична популация

Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции са подобни в педиатричните и възрастните възрастови групи с изключение на метхемоглобинемията, която се наблюдава по-често при новородени кърмачета и кърмачета на възраст от 0 до 12 месеца, често във връзка с предозиране (вж. точка 4.9).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. Дамян Груев 8

София 1303

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Съобщават се редки случаи на клинично значима метхемоглобинемия. Прилокаин във високи дози може да предизвика повишение на нивата на метхемоглобина, особено при чувствителни лица (точка 4.4), при твърде често приложение при новородени кърмачета и кърмачета под 12-месечна възраст (точка 4.2) и във връзка с метхемоглобин-индуциращи лекарствени продукти (напр. сулфонамиди, нитрофурантоин, фенитоин и фенobarбитал). Трябва да се има предвид фактът, че стойностите на пулсовия оксиметър може да завишават действителната сатурация на кислорода в случай на повишена метхемоглобинова фракция; поради това, в случаи на подозирана метхемоглобинемия, може да бъде по-полезно сатурацията на кислорода да се проследява чрез кооксиметрия.

Клинично значимата метхемоглобинемия трябва да се лекува с бавна интравенозна инжекция на метиленово синьо (вж. също точка 4.4).

Ако възникнат други симптоми на системна токсичност, очаква се признаците да са от подобно естество като тези след употреба на локални анестетици по други пътища на приложение. Токсичността на локалните анестетици се проявява със симптоми на възбуда на нервната система и, в тежки случаи, с подтискане на централната нервна система и сърдечно-съдова депресия. Тежките неврологични симптоми (конвулсии, депресия на ЦНС) трябва да се лекуват симптоматично чрез поддържане на дишането и приложение на антиконвулсивни лекарствени продукти; симптомите от страна на кръвообръщението се лекуват в съответствие с препоръките за реанимация.

Тъй като скоростта на абсорбция от интактна кожа е бавна, пациент, показващ признаци на токсичност, трябва да се държи под наблюдение в продължение на няколко часа след спешното лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анестетици, локални; амиди, АТС код: N01B B20

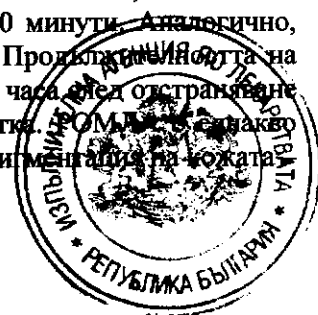
Механизъм на действие

РОМЛА осигурява дермална анестезия чрез освобожаване на лидокаин и прилокаин от крема в епидермалните и дермалните слоеве на кожата и в близост до дермалните болкови рецептори и нервни окончания.

Лидокаин и прилокаин са локални анестетици от амиден тип. Те и двата стабилизират невронните мембрани, като инхибират йонните потоци, необходими за инициране и провеждане на импулсите, като по този начин осигуряват локална анестезия. Качеството на анестезията зависи от времето на приложение и дозата.

Кожа

РОМЛА се прилага върху интактна кожа под оклузивна превръзка. Времето, необходимо за достигане на надеждна анестезия на интактна кожа е 1 до 2 часа, в зависимост от вида на процедурата. Локалният анестезиращ ефект се подобрява при по-продължително време на приложение от 1 до 2 часа в повечето части на тялото, с изключение на кожата на лицето и мъжките гениталии. Поради тънката кожа на лицето и силния кръвоток в тъканите, максимален локален анестезиращ ефект на челото и бузите се получава след 30-60 минути. Аналогично, локална анестезия на мъжките гениталии се достига след 15 минути. Продължителността на анестезията след приложението на РОМЛА за 1 до 2 часа е най-малко 2 часа след отстраняване на превръзката, освен на лицето, където продължителността е по-кратка. РОМЛА е също така ефективен и има същото време на начало на анестезията при различна пигментация на кожата от светла до тъмна пигментирана кожа (видове кожа I до VI).



В клиничните проучвания на лидокаин/прилокаин крем върху интактна кожа не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността (включително време на начало на анестезията) между гериатричните пациенти (на възраст 65 до 96 години) и по-младите пациенти.

Лидокаин/прилокаин крем предизвиква бифазен съдов отговор, включващ начална вазоконстрикция, последвана от вазодилатация на мястото на приложение (вж. точка 4.8). Независимо от съдовия отговор, лидокаин/прилокаин крем улеснява процедурата с убождане в сравнение с плацебо крем. При пациенти с atopичен дерматит е наблюдавана подобна, но по-краткотрайна съдова реакция, като еритем се появява след 30-60 минути, което показва по-бърза абсорбция през кожата (вж. точка 4.4). РОМЛА може да предизвика преходно удебеляване на кожата, частично поради хидратиране на кожата под оклузивната превръзка. Дебелината на кожата намалява след 15 минути експозиция на въздуха.

Дълбочината на кожната анестезия се увеличава с времето на приложение. При 90% от пациентите анестезията е достатъчна за вкарването на инструмента за биопсия (с диаметър 4 mm) до дълбочина от 2 mm след 60 минути и 3 mm след 120 минути третиране с РОМЛА.

Употребата на лидокаин/прилокаин крем преди ваксиниране с ваксина за мобили-паротит-рубеола или интрамускулната ваксина дифтерия-коклюш-тетанус-инактивиран полиовирус-*Haemophilus influenzae b* или ваксина за хепатит В не повлиява средните титри на антителата, степента на сероконверсия или процента на пациентите, достигащи защитни или положителни титри на антитела след имунизация, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо.

Генитална лигавица

Абсорбцията от гениталната лигавица е по-бърза и времето на началото на действие е по-кратко отколкото след приложение върху кожата.

След 5-10-минутно приложение на лидокаин/прилокаин крем върху лигавицата на женски гениталии средната продължителност на ефективна аналгезия по отношение на стимулиране с аргонов лазер, който предизвиква остра, пробощаща болка, е 15-20 минути (индивидуални вариации в границите на 5-45 минути).

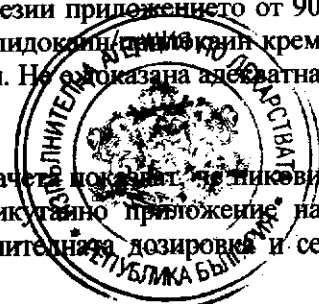
Язви на краката

При повечето пациенти надеждна анестезия за почистване на язви на краката се достига след време на приложение от 30 минути. Време на приложение от 60 минути може допълнително да подобри анестезията. Процедурата по почистване трябва да започне до 10 минути след отстраняването на крема. Няма клинични данни с по-продължителен период на изчакване. Лидокаин/прилокаин крем намалява постоперативната болка в продължение на до 4 часа след дебридман. Лидокаин/прилокаин крем намалява броя на сеансите на почистване, необходими за постигане на чиста язва, в сравнение с дебридман с плацебо крем. Не са наблюдавани отрицателни ефекти върху зарастването на язвата или бактериалната флора.

Педиатрична популация

В клиничните проучвания участват повече от 2 300 педиатрични пациенти от всички възрастови групи и при тях е демонстрирана ефикасност при болка от убождане (венипунктура, канюлиране, s.c. и i.m. ваксиниране, лумбална пункция), лазерно лечение на съдови лезии и кюретаж на molluscum contagiosum. Лидокаин/прилокаин крем намалява болката и на двете, вкарването на игла и инжектирането на ваксини. Аналгетичната ефикасност се повишава при 15 до 90 минути приложение върху нормална кожа, но при съдови лезии приложението от 90 минути не осигурява полза в сравнение с 60 минути. Няма полза от лидокаин/прилокаин крем спрямо плацебо при криотерапия с течен азот поради чести брадавици. Не е доказана адекватна ефикасност при циркумпизия.

Единадесет клинични проучвания при новородени кърмачета и кърмачета показват, че пикови метхемоглобинови концентрации настъпват около 8 часа след епикутанно приложение на лидокаин/прилокаин крем, те са клинично незначими при препоръчителната дозировка и се



върщат към нормалните стойности след около 12-13 часа. Образуването на метхемоглобин е свързано с кумулативното количество прилокаин при перкутанна абсорбция и поради това може да се повиши при продължително време на приложение на лидокаин/прилокаин крем.

Употребата на лидокаин/прилокаин крем преди ваксиниране с ваксина за мобили-паротит-рубеола или интрамускулната ваксина дифтерия-коклюш-тетанус-инактивиран полиовирус-*Haemophilus influenzae b* или ваксина за хепатит В не повлиява средните титри на антителата, степента на сероконверсия или процента на пациентите, достигащи защитни или положителни титри на антитела след имунизация, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция, разпределение, биотрансформация и елиминиране

Системната абсорбция на лидокаин и прилокаин от лидокаин/прилокаин крем зависи от дозата, площта и времето на приложение. Допълнителните фактори включват дебелината на кожата (която варира в различните участъци на тялото), други състояния като напр. кожни заболявания и бръснене. След приложение върху язви на краката, характеристиките на язвите може също да повлияят абсорбцията. След лечение с лидокаин/прилокаин крем плазмените концентрации на прилокаин са с 20-60% по-ниски отколкото тези на лидокаин поради по-големия обем на разпределение и по-бързия клирънс. Основният път на елиминиране на лидокаин и прилокаин е посредством чернодробен метаболизъм, като метаболитите се екскретират през бъбреците. Скоростта на метаболизъм и елиминиране на локалните анестетици след локално приложение на лидокаин/прилокаин крем, обаче зависят от скоростта на абсорбция. Поради това, понижението на клирънса, като напр. при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, има ограничени ефекти върху системните плазмени концентрации след еднократна доза на лидокаин/прилокаин крем и след прилагане на единични дози веднъж дневно за кратко време (до 10 дни).

Симптомите на токсичност на локалните анестетици стават все по-очевидни при повишаване на плазмената концентрация от 5 до 10 µg/ml на двете активни вещества. Трябва да се приеме, че токсичността на лидокаин и прилокаин е адитивна.

Интakтна кожа

След приложение на бедрото при възрастни (60 g крем/400 cm² за 3 часа) степента на абсорбция е приблизително 5% за лидокаин и прилокаин. Максимални плазмени концентрации (средно 0,12 и 0,07 µg/ml) се достигат приблизително 2-6 часа след приложението.

Степента на системна абсорбция е приблизително 10% след приложение върху лицето (10 g/100 cm² за 2 часа). Максимални плазмени концентрации (средно 0,16 и 0,06 µg/ml) се достигат след приблизително 1,5-3 часа.

В проучванията с присаждане на кожа при възрастни приложение в продължение до 7 часа 40 минути на бедрото или горната част на ръката върху площ до 1500 cm² води до максимални плазмени концентрации, които не надхвърлят 1,1 µg/ml лидокаин и 0,2 µg/ml прилокаин.

Генитална лигавица

След приложение на 10 g лидокаин/прилокаин крем за 10 минути върху вагинална лигавица максимални плазмени концентрации на лидокаин и прилокаин (съответно средно 0,18 µg/ml и 0,15 µg/ml) се достигат след 20-45 минути.

Язва на краката

След еднократно приложение на 5 до 10 g лидокаин/прилокаин крем върху язва на краката с площ до 64 cm² за 30 минути, максималните плазмени концентрации на лидокаин (средно 0,05-0,25 µg/ml, една индивидуална стойност от 0,84 µg/ml) и на прилокаин (0,02-0,10 µg/ml) се достигат за 1 до 2,5 часа.



След време на приложение от 24 часа върху язви на краката с площ до 50-100 cm² максималните плазмени концентрации на лидокаин (0,19-0,71 µg/ml) и на прилокаин (0,06-0,28 µg/ml) обикновено се достигат за 2 до 4 часа.

След многократно приложение на 2-10 g лидокаин/прилокаин крем върху язви на краката с площ до 62 cm² за 30-60 минути 3-7 пъти седмично до 15 дози за период от един месец, не се отбелязва видимо кумулиране в плазмата на лидокаин и неговите метаболити моноглицинксилидид и 2,6-ксилидин или на прилокаин и неговия метаболит орто-толуидин. Максималните наблюдавани плазмени концентрации на лидокаин, моноглицинксилидид и 2,6-ксилидин са съответно 0,41, 0,03 и 0,01 µg/ml. Максималните наблюдавани плазмени концентрации на прилокаин и орто-толуидин са съответно 0,08 µg/ml и 0,01 µg/ml.

След многократно приложение на 10 g лидокаин/прилокаин крем върху хронични язви на краката с площ между 62-160 cm² за 60 минути веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни, средната максимална плазмена концентрация на сумата от концентрациите на лидокаин и прилокаин е 0,6 µg/ml. Максималната концентрация не зависи от възрастта на пациента, но е значимо ($p < 0,01$) свързана с площта на язвата. Увеличение на площта на язвата с 1 cm² води до повишена C_{max} за сумата от концентрациите на лидокаин и прилокаин с 7,2 ng/ml. Сумата от максималните плазмени концентрации на лидокаин и прилокаин е под една трета от концентрацията, свързана с токсични реакции, без видимо кумулиране в продължение на 10 дни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Плазмените концентрации на лидокаин и прилокаин при гериатрични и негериатрични пациенти след приложение на РОМЛА върху интактна кожа са много ниски и доста под потенциално токсичните нива.

Педиатрична популация

Максималните плазмени концентрации на лидокаин и прилокаин след приложение на лидокаин/прилокаин крем при педиатрични пациенти от различни възрасти са също под потенциално токсичните нива. Вж. таблица 4.

Таблица 4. Плазмени концентрации на лидокаин и прилокаин в педиатрични възрастови групи от 0 месеца до 8 години.

Възраст	Приложено количество крем	Време на приложение на крема върху кожата	Плазмена концентрация [ng/ml]	
			Лидокаин	Прилокаин
0 – 3 месеца	1 g/10 cm ²	1 час	135	107
3 – 12 месеца	2 g/16 cm ²	4 часа	155	131
2 – 3 години	10 g/100 cm ²	2 часа	315	215
6 – 8 години	10-16 g/100 - 160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 часа	299	110

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на животни токсичността след високи дози лидокаин или прилокаин, самостоятелно или в комбинация се изразява като ефекти върху централната нервна система и сърдечно-съдовата система. При комбиниране на лидокаин и прилокаин са наблюдавани само адитивни ефекти, без индикация за синергизъм или неочаквана токсичност. Доказано е, че двете активни вещества имат ниска перорална остра токсичност, като осигуряват добра граница на безопасност при случайно поглъщане на лидокаин/прилокаин крем. В проучванията на репродуктивната токсичност се установяват ембриотоксични или фетотоксични ефекти на лидокаин в дози от 25 mg/kg, приложени s.c. при зайци и на прилокаин в дози, започващи от 100 mg/kg приложени i.m. при плъхове. В дози под границата на майчината токсичност при

плъхове лидокаин няма ефект върху постнаталното развитие на потомството. Не е наблюдавано увреждане на фертилитета на мъжки или женски плъхове от лидокаин или прилокаин. Лидокаин преминава през плацентарната бариера посредством проста дифузия. Съотношението на ембриофеталната доза към майчината серумна концентрация е 0,4 към 1,3.

Никой от двата локални анестетика не показва генотоксичен потенциал в тестовите за генотоксичност *in vitro* или *in vivo*.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с лидокаин или прилокаин самостоятелно или в комбинация, поради показанието и продължителността на терапевтичната употреба на тези активни вещества.

Един метаболит на лидокаин, 2,6-диметиланилин и един метаболит на прилокаин, *o*-толуидин, показват данни за генотоксична активност. Тези метаболити показват канцерогенен потенциал в предклинични токсикологични проучвания, оценяващи хроничната експозиция. Оценката на риска, сравняващ изчислената максимална експозиция при човека от интермитентна употреба на лидокаин и прилокаин с експозицията, използвана в предклиничните проучвания, показва широка граница на безопасност при клинична употреба.

Проучванията на локалната поносимост с използване на смес от лидокаин и прилокаин 1:1 (т/т) като емулсия, крем или гел, показват, че тези лекарствени форми се понасят добре от интактна и увредена кожа и лигавици.

Изразена реакция на дразнене е наблюдавана при проучванията върху животни след еднократно очно приложение на емулсия 50 mg/g лидокаин + прилокаин 1:1 (т/т). Това е същата концентрация на локалните анестетици и подобна форма като РОМЛА. Тази очна реакция може да е повлияна от високото рН на емулсията (приблизително 9), но вероятно частично се дължи също и на иритативния потенциал на самите локални анестетици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полиоксил хидрогенирано рициново масло,
карбомер 974Р,
натриев хидроксид (за регулиране на рН),
пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

След първо отваряне: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиева туба, вътрешно лакирана с епокси фенолна смола, запечатана с алуминиево покритие и затворена с калачка на винт от полипропилен. Превръзката е полиуретаново-акрилатно лепило.



Видове опаковки:

1 туба х 30 g

1 туба х 5 g

1 туба х 5 g с 2 превръзки

1 туба х 5 g с 3 превръзки

5 туби х 5 g

5 туби х 5 g с 12 превръзки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа или приложение на лекарствения продукт

Лицата, които често прилагат или отстраняват крема, трябва да се постараят да избягват контакт, за да се предотврати развитие на свръхчувствителност.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Terix Labs Ltd.

Menandrou 1, Frosia Building, 5th Floor, Office 502,

Nicosia 1066, Република Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20160418

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13.12.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11, 2021

