

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di crema contiene 25 mg di lidocaina e 25 mg di prilocaina.

Eccipiente con effetti noti: macrogolglicerolo idrossistearato (19 mg/g).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

Crema bianca ed omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EMLA Crema è indicata per:

- anestesia topica della cute in concomitanza di:
 - inserzioni di aghi, come cateteri endovenosi o prelievi di sangue;
 - interventi chirurgici superficiali;negli adulti e nella popolazione pediatrica
- Anestesia topica della mucosa genitale, ad esempio prima di interventi chirurgici superficiali o di anestesia per infiltrazione; negli adulti e negli adolescenti ≥ 12 anni
- Anestesia topica delle ulcere alle gambe per facilitare la detersione/lo sbrigliamento meccanico solo negli adulti

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti

I dettagli delle Indicazioni o Procedure per l'impiego, con Dosaggio e Tempo di Applicazione sono forniti nelle Tabelle 1 e 2.

Per ulteriori indicazioni sull'uso appropriato del prodotto in tali procedure, fare riferimento al *Modo di somministrazione*.

Tabella 1 Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

Indicazione/Intervento	Dosaggio e Tempo di applicazione
Cute	
Interventi minori, ad es.: inserzione di aghi e interventi chirurgici di lesioni localizzate	2 g (circa $\frac{1}{2}$ tubo da 5 g) oppure circa 1,5 g/10 cm ² per 1-5 ore ¹⁾
Trattamenti dermatologici sulla cute appena rasata di aree estese del corpo, ad es.: epilazione laser (applicazione da parte del paziente stesso)	Dose massima raccomandata: 60 g. Area massima trattata raccomandata: 600 cm ² per un minimo di un'ora e un massimo di 5 ore ¹⁾
Interventi dermatologici su aree estese in ambito	Circa 1,5-2 g/10 cm ² per 2-5 ore ¹⁾

ospedaliero, per es.: innesti cutanei a spessore variabile	
Cute degli organi genitali maschili Prima dell'iniezione di anestetici locali	1 g/10 cm ² per 15 minuti
Cute degli organi genitali femminili Prima dell'iniezione di anestetici locali ²⁾	1-2 g/10 cm ² per 60 minuti
Mucosa genitale	
Trattamento chirurgico di lesioni localizzate ad es.: rimozioni di verruche genitali (condiloma acuminato) e prima di iniettare anestetici locali	Circa 5-10 g di crema per 5-10 minuti ^{1) 3) 4)}
Prima del <i>curettaggio</i> del canale cervicale	10 g di crema devono essere applicati nei fornici vaginali laterali per 10 minuti
Ulcere alle gambe	
<u>Solo pazienti adulti</u> Detersione /sbrigliamento meccanico	Circa 1-2 g/10 cm ² fino a un totale di 10 g sull'ulcere alle gambe ^{3) 5)} Tempo di applicazione: 30-60 minuti

¹⁾ Dopo un tempo di applicazione più lungo, l'effetto anestetico diminuisce.

²⁾ Sulla cute degli organi genitali femminili, la sola applicazione di EMLA per 60 o 90 minuti non fornisce un'anestesia sufficiente per la termocauterizzazione o la diatermia di verruche genitali.

³⁾ Nei pazienti trattati con dosi >10 g non sono state determinate le concentrazioni plasmatiche, (vedere anche paragrafo 5.2).

⁴⁾ Negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 20 kg la dose massima di EMLA da applicare sulla mucosa genitale deve essere ridotta in proporzione.

⁵⁾ EMLA è stata impiegata per il trattamento di ulcere alle gambe fino a 15 volte per un periodo di 1-2 mesi senza riscontrare alcuna perdita di efficacia o aumento del numero o della gravità degli eventi avversi.

Tabella 2 Pazienti pediatrici da 0 a 11 anni di età

Età	Interventi	Dosaggio e Tempo di applicazione
	Interventi minori ad es.: inserzione di aghi e interventi chirurgici di lesioni localizzate	Circa 1 g/10 cm ² per 1 ora (vedere dettagli sotto)
Neonati e infanti da 0 a 2 mesi ¹⁾ ^{2) 3)}		Fino a 1 g e 10 cm ² per 1 ora ⁴⁾
Infanti da 3 a 11 mesi ²⁾		Fino a 2 g e 20 cm ² per 1 ora ⁵⁾
Bambini piccoli e bambini da 1 a 5 anni		Fino a 10 g e 100 cm ² per 1-5 ore ⁶⁾
Bambini da 6 a 11 anni		Fino a 20 g e 200 cm ² per 1-5 ore ⁶⁾
Pazienti pediatrici con dermatite atopica	Prima della rimozione dei molluschi	Tempo di applicazione: 30 minuti

¹⁾ Nei neonati a termine e negli infanti di età inferiore a 3 mesi, solo una singola dose deve essere applicata nell'arco di 24 ore. Per i bambini di età pari o superiore a 3 mesi può essere impiegato un massimo di 2 dosi, a distanza di almeno 12 ore nell'arco di 24 ore, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

²⁾ EMLA non deve essere applicata negli infanti fino a 12 mesi di età sottoposti a un trattamento con agenti che inducono la metaemoglobina per problemi di sicurezza, vedere paragrafi 4.4. e 4.8.

³⁾ EMLA non deve essere applicata in età gestazionale inferiore a 37 settimane per problemi di sicurezza, vedere paragrafo 4.4.

⁴⁾ Il tempo di applicazione > 1 ora non è stato documentato.

⁵⁾ Dopo un tempo di applicazione fino a 4 ore su 16 cm² non è stato osservato alcun aumento dei livelli di metaemoglobina di rilevanza clinica.

⁶⁾ L'anestesia diminuisce dopo un tempo di applicazione più lungo.

La sicurezza e l'efficacia per l'uso di EMLA sulla pelle genitale e sulla mucosa genitale non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 12 anni.

I dati pediatrici disponibili non dimostrano un'adeguata efficacia per la circoncisione.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è necessario ridurre la dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa non è necessario ridurre la dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è necessario ridurre la dose.

Modo di somministrazione

Uso cutaneo

La membrana protettiva del tubo viene perforata applicando la capsula di chiusura.

1 grammo di EMLA, premuto fuori dal tubo da 30 g, corrisponde a circa 3,5 cm. Se sono necessari elevati livelli di precisione nel dosaggio per evitare il sovradosaggio (ossia a dosi che si avvicinano alla dose massima nei neonati oppure se sono richieste due applicazioni nell'arco di 24 ore), si può usare una siringa in cui 1 mL = 1 g.

Uno spesso strato di EMLA deve essere applicato sulla pelle, inclusa la pelle genitale, sotto un bendaggio occlusivo. Per l'applicazione su aree più grandi, come innesti cutanei a spessore variabile, deve essere applicata una fascia elastica sulla parte superiore del bendaggio occlusivo per dare una distribuzione uniforme di crema e proteggere la zona. In presenza di dermatite atopica, il tempo di applicazione deve essere ridotto.

Per le procedure relative alla mucosa genitale, non è necessario alcun bendaggio occlusivo. La procedura deve essere iniziata immediatamente dopo la rimozione della crema.

Per le procedure relative alle ulcere delle gambe, uno spesso strato di EMLA deve essere applicato sotto un bendaggio occlusivo. La detersione deve iniziare immediatamente dopo la rimozione della crema.

Il tubo di EMLA è per uso singolo quando utilizzato per le ulcere alle gambe: il tubo con il contenuto rimanente deve essere eliminato una volta che il paziente è stato trattato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a lidocaina e/o prilocaina o ad anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti con un deficit ereditario di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o con metaemoglobinemia idiopatica sono maggiormente sensibili ai principi attivi che inducono metaemoglobinemia. Nei pazienti carenti di glucosio-6-fosfato deidrogenasi l'antidoto blu di metilene non è efficace per ridurre la metaemoglobina e esso stesso può ossidare l'emoglobina; pertanto, non si può somministrare la terapia con blu di metilene.

Poiché i dati sull'assorbimento non sono sufficienti, non si deve applicare EMLA su ferite aperte (escluse le ulcere alle gambe).

A causa dell'assorbimento potenzialmente maggiore sulla cute appena rasata, è importante rispettare il dosaggio, l'area e il tempo di applicazione raccomandati (vedere paragrafo 4.2).

Prestare particolare attenzione quando EMLA viene applicata ai pazienti affetti da dermatite atopica. Un tempo di applicazione più breve, circa 15-30 minuti può essere sufficiente (vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti con dermatite atopica, tempi di applicazione superiori ai 30 minuti possono causare un aumento dell'incidenza delle reazioni vascolari locali, in particolare arrossamento della zona di applicazione e in alcuni casi petecchia e porpora (vedere paragrafo 4.8). E' raccomandato un tempo di applicazione della crema di 30 minuti prima di rimuovere i molluschi nei bambini con dermatite atopica.

Quando applicata in prossimità degli occhi, EMLA deve essere usata con particolare attenzione in quanto può provocare irritazione agli occhi. Anche la perdita dei riflessi protettivi oculari può portare a un'irritazione corneale e a potenziale abrasione. In caso di contatto con gli occhi, gli occhi devono essere immediatamente sciacquati con acqua o con una soluzione di cloruro di sodio e protetti fino al ripristino della funzione percettiva.

EMLA non deve essere usata nei pazienti con un danno alla membrana timpanica. Test condotti su animali da laboratorio hanno dimostrato che EMLA ha un effetto ototossico quando viene instillata nell'orecchio medio. Tuttavia, animali con una membrana timpanica intatta non hanno evidenziato alcuna anomalia dopo trattamento con EMLA nel canale uditivo esterno.

Pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone) devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio che prenda in considerazione anche l'esecuzione di un ECG, poiché gli effetti cardiaci possono essere additivi.

Lidocaina e prilocaina hanno proprietà battericida e antivirale se utilizzate a concentrazioni superiori a 0,5-2%. Per tale ragione, nonostante uno studio clinico suggerisca che la risposta immunitaria, valutata tramite la formazione di ponfi locali, non è influenzata quando EMLA è usata prima del vaccino BCG, gli effetti delle somministrazioni intracutanee dei vaccini vivi devono essere tenuti sotto osservazione.

EMLA contiene macrogolglicerolo idrossistearato, che può causare reazioni cutanee locali.

Popolazione pediatrica

Gli studi non sono riusciti a dimostrare l'efficacia di EMLA per la puntura del tallone nei neonati.

Nei neonati/infanti di età inferiore a 3 mesi si osserva comunemente un aumento temporaneo, clinicamente non significativo, dei livelli di metaemoglobina fino a 12 ore dall'applicazione di EMLA entro il dosaggio raccomandato.

Se la dose raccomandata viene superata il paziente deve essere monitorato per le reazioni avverse secondarie alla metaemoglobinemia (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9).

- EMLA non deve essere usata: nei neonati/infanti fino a 12 mesi di età sottoposti a trattamento concomitante con agenti che inducono la metaemoglobina.
- nei neonati prematuri con età gestazionale inferiore a 37 settimane in quanto sono a rischio di sviluppare un aumento dei livelli di metaemoglobina.

La sicurezza e l'efficacia per l'uso di EMLA sulla pelle genitale e sulla mucosa genitale non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 12 anni.

I dati pediatrici disponibili non dimostrano un'adeguata efficacia per la circoncisione.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Prilocaina, a dosi elevate, può provocare un aumento dei valori di metaemoglobina particolarmente quando è somministrata in associazione con farmaci che inducono la metaemoglobina (ad es. sulfonamidi, nitrofurantoina, fenitoina, fenobarbital). L'elenco non è esaustivo.

Qualora venissero applicate dosi elevate di EMLA è necessario valutare il rischio di tossicità sistemica aggiuntiva nei pazienti già in trattamento con altri anestetici locali o con farmaci strutturalmente correlati agli anestetici locali, poiché gli effetti tossici sono additivi.

Non sono stati condotti studi di interazione specifica con lidocaina/prilocaina e farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedere anche paragrafo 4.4).

Farmaci che riducono la clearance di lidocaina (ad es. cimetidina o betabloccanti) possono causare concentrazioni plasmatiche potenzialmente tossiche quando lidocaina viene applicata a dosi elevate ripetute per un lungo periodo.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici nei bambini. Le interazioni sono probabilmente simili a quelle nella popolazione adulta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Anche se l'applicazione topica è associata solo con un basso livello di assorbimento sistemico, l'uso di EMLA nelle donne in gravidanza deve essere effettuato con cautela in quanto i dati disponibili sono insufficienti per quanto riguarda l'uso di EMLA nelle donne in gravidanza. Tuttavia, gli studi sugli animali non indicano effetti negativi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale. È stata dimostrata tossicità sulla riproduzione con la somministrazione sottocutanea / intramuscolare

di dosi elevate di lidocaina o prilocaina molto superiori all'esposizione da applicazione topica (vedere paragrafo 5.3).

Lidocaina e prilocaina attraversano la barriera placentare e possono essere assorbite dai tessuti fetali. E' ragionevole ritenere che lidocaina e prilocaina siano state usate in molte donne in gravidanza e in donne in età fertile. Fino a ora non sono state segnalate alterazioni specifiche relative al processo riproduttivo quali, ad esempio, aumento dell'incidenza di malformazioni o altri effetti dannosi, diretti o indiretti, per il feto.

Allattamento

Lidocaina e, molto probabilmente, prilocaina sono escreti nel latte materno ma in quantità così piccole che, alle dosi terapeutiche indicate, in genere non ci sono rischi per il bambino. EMLA può essere usata durante l'allattamento, se clinicamente necessario.

Fertilità

Studi sugli animali non hanno rilevato alcuna compromissione della fertilità in ratti di sesso maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alle dosi raccomandate, EMLA ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) osservate più frequentemente sono correlate alle condizioni relative alla sede di somministrazione (reazioni locali temporanee al sito di applicazione) e segnalate come comuni.

Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) associate alla terapia con EMLA sono riportate nella tabella sottostante. La tabella è basata sugli eventi avversi segnalati durante gli studi clinici e/o l'esperienza post-marketing. La frequenza delle reazioni avverse è elencata in base alla classe sistemica organica (SOC) di MedDRA e al termine preferito.

All'interno di ogni classe sistemica organica, le reazioni avverse sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3 Reazioni avverse

SOC	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Metaemoglobinemia ¹
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^{1, 2, 3}
Patologie dell'occhio			Irritazione corneale ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Porpora ¹ , petecchia ¹ (specialmente dopo un'applicazione prolungata nel tempo nei bambini con dermatite atopica o mollusco contagioso)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Sensazione di bruciore ^{2, 3} Prurito al sito di	Sensazione di bruciore ¹ Irritazione al sito di	

sede di somministrazione	applicazione ^{2,3} Eritema al sito di applicazione ^{1,2,3} Edema al sito di applicazione ^{1,2,3} Calore al sito di applicazione ^{2,3} Pallore al sito di applicazione ^{1,2,3}	applicazione ³ Prurito al sito di applicazione ¹ Parestesia al sito di applicazione ² , come formicolio Calore al sito di applicazione ¹	
--------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

¹ Cute

² Mucosa genitale

³ Ulcere alle gambe

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse sono simili nei gruppi di pazienti pediatrici e adulti, a eccezione della metaemoglobinemia, che è osservata più frequentemente, spesso in associazione al sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9), nei neonati e negli infanti di età compresa tra 0 e 12 mesi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo web: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi rari di metaemoglobinemia clinicamente significativa.

Alte dosi di prilocaina possono causare un aumento dei livelli di metaemoglobina, in particolare nei soggetti sensibili (paragrafo 4.4), con un dosaggio troppo frequente nei neonati e negli infanti inferiori a 12 mesi di età (paragrafo 4.2) e quando è somministrata in associazione con farmaci che inducono la metaemoglobina (ad esempio sulfonamidi, nitrofurantoina, fenitoina e fenobarbital). Deve essere considerato il fatto che i valori del pulsiossimetro possono sovrastimare la saturazione reale di ossigeno in caso di aumento della frazione di metaemoglobina; pertanto, in caso di sospetta metaemoglobinemia, può essere più utile monitorare la saturazione di ossigeno con la co-ossimetria).

I casi clinicamente significativi di metaemoglobinemia devono essere trattati con blu di metilene iniettato lentamente per via endovenosa (vedere anche paragrafo 4.4).

Qualora dovessero presentarsi altri sintomi di tossicità sistemica, i segni dovrebbero essere analoghi a quelli indotti da anestetici locali somministrati per altre vie. La tossicità degli anestetici locali si manifesta con sintomi di eccitazione del sistema nervoso o, nei casi più gravi, con depressione del sistema nervoso centrale e cardiovascolare. I sintomi neurologici gravi (convulsioni, depressione del SNC) devono essere trattati sintomaticamente con un'assistenza respiratoria e con la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti; i segni circolatori sono trattati in linea con le raccomandazioni per la rianimazione.

Dal momento che il tasso di assorbimento attraverso la pelle intatta è lento, un paziente che mostri segni di tossicità deve essere tenuto sotto osservazione per alcune ore dopo il trattamento di emergenza.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi;

codice ATC: N01B B20

Meccanismo d'azione

EMLA fornisce anestesia dermica grazie al rilascio di lidocaina e prilocaina dalla crema all'epidermide e al derma della cute e nelle zone vicine ai recettori dolorifici dermici e alle terminazioni nervose.

Lidocaina e prilocaina sono anestetici locali di tipo amidico. Entrambe stabilizzano le membrane neuronali inibendo il flusso degli ioni necessari per l'inizio e la trasmissione degli impulsi, producendo così l'anestesia locale. La qualità dell'anestesia dipende dal tempo di applicazione e dal dosaggio.

Cute

EMLA è applicata sulla cute intatta coperta con un bendaggio occlusivo. Il tempo necessario per ottenere un'anestesia efficace sulla cute intatta è di 1-2 ore a seconda del tipo di intervento. L'effetto anestetico locale migliora con tempi di applicazione più lunghi da 1 a 2 ore in molte parti del corpo, a eccezione della pelle del viso e degli organi genitali maschili. A causa dello strato sottile di pelle del viso e del flusso elevato di sangue nel tessuto, l'effetto anestetico locale massimo è ottenuto dopo 30-60 minuti sulla fronte e sulle guance. Analogamente, l'anestesia locale degli organi genitali maschili è ottenuta dopo 15 minuti. La durata dell'anestesia ottenuta in seguito all'applicazione di EMLA per 1-2 ore è pari ad almeno 2 ore dopo la rimozione del bendaggio occlusivo, eccetto sul viso in cui la durata è più breve. EMLA è ugualmente efficace e ha lo stesso tempo di inizio dell'effetto anestetico, indipendentemente dalla pigmentazione cutanea chiara o scura (tipi di pelle da I a VI).

Negli studi clinici condotti con EMLA applicata sulla cute intatta, non sono state osservate differenze di sicurezza o efficacia (incluso il tempo di inizio dell'effetto anestetico) tra pazienti geriatrici (65-96 anni) e pazienti più giovani.

EMLA induce una risposta vascolare bifasica che coinvolge una fase iniziale di vasocostrizione seguita da una vasodilatazione al sito di applicazione (vedere paragrafo 4.8). A prescindere dalla risposta vascolare, EMLA facilita la procedura eseguita con l'ago, in confronto alla crema placebo. Nei pazienti con dermatiti atopiche si osserva una reazione vascolare simile, ma più breve, accompagnata da eritema dopo 30-60 minuti, che indica un assorbimento più rapido attraverso la cute (vedere paragrafo 4.4). EMLA può causare un aumento temporaneo dello spessore della cute, dovuto in parte all'idratazione dell'area cutanea coperta dal bendaggio occlusivo. Lo spessore della cute diminuisce nel corso di 15 minuti di esposizione all'aria.

La profondità dell'anestesia cutanea aumenta in funzione del tempo di applicazione. Nel 90% dei pazienti l'anestesia è sufficiente per l'introduzione di un ago da biopsia (4 mm di diametro) a una profondità di 2 mm dopo 60 minuti e di 3 mm dopo 120 minuti di trattamento con EMLA.

L'impiego di EMLA prima dei vaccini contro morbillo-parotite-rosolia o per via intramuscolare contro difterite-pertosse-tetano-poliovirus inattivato-*Haemophilus influenzae b* o epatite B non influisce sui titoli anticorpali medi, sul tasso di sieroconversione o sulla percentuale dei pazienti che ottengono titoli anticorpali protettivi o positivi dopo l'immunizzazione, in confronto ai soggetti trattati con placebo.

Mucosa genitale

L'assorbimento attraverso la mucosa genitale è più rapido e il tempo di inizio dell'attività è più breve rispetto a quello ottenuto con l'applicazione sulla cute.

Dopo 5-10 minuti dall'applicazione di EMLA sulla mucosa genitale femminile, la durata media dell'analgesia efficace verso lo stimolo di un laser all'argon che produce un dolore acuto e lancinante, è stata di circa 15-20 minuti (con un intervallo di variabilità individuale compreso tra 5 e 45 minuti).

Ulcere alle gambe

L'anestesia efficace per la detersione di ulcere alle gambe è ottenuta dopo un tempo di applicazione di 30 minuti nella maggior parte dei pazienti. Un tempo di applicazione di 60 minuti può migliorare ulteriormente l'anestesia. La procedura di detersione deve iniziare entro 10 minuti dalla rimozione della crema. Non sono disponibili dati clinici relativi a un periodo di attesa più lungo. EMLA riduce il dolore

postoperatorio fino a 4 ore dopo lo sbrigliamento. EMLA riduce il numero di sessioni di detersione richieste per ottenere un'ulcera pulita in confronto allo sbrigliamento con crema placebo. Non sono stati osservati effetti negativi sulla guarigione delle ulcere o sulla flora batterica.

Popolazione pediatrica

Studi clinici hanno coinvolto oltre 2.300 pazienti pediatrici di tutte le età e hanno dimostrato l'efficacia per il dolore dell'ago (venipuntura, incannulazione, vaccinazioni s.c. e i.m., puntura lombare), il trattamento laser delle lesioni vascolari e il curettage del mollusco contagioso. EMLA ha diminuito il dolore sia di inserimento dell'ago che dell'iniezione dei vaccini. L'efficacia analgesica è aumentata da 15 a 90 minuti in caso di applicazione sulla pelle normale ma sulle lesioni vascolari in 90 minuti non c'è stato alcun beneficio oltre i 60 min. Non c'è stato alcun beneficio di EMLA contro placebo per la crioterapia con azoto liquido delle verruche comuni. Non può essere dimostrata un'efficacia adeguata per la circoncisione.

Undici studi clinici nei neonati e negli infanti hanno mostrato che le concentrazioni di metaemoglobina raggiungono il picco circa 8 ore dopo la somministrazione epicutanea di EMLA, sono clinicamente insignificanti con il dosaggio raccomandato, e tornano a valori normali dopo circa 12-13 ore. La formazione di metaemoglobina è correlata alla quantità cumulativa di prilocaina assorbita per via percutanea, e quindi può aumentare con tempi di applicazione prolungati di EMLA.

L'uso di EMLA prima della somministrazione dei vaccini contro morbillo-parotite-rosolia o prima della somministrazione intramuscolare dei vaccini contro difterite-pertosse-tetano-poliovirus inattivato-*Haemophilus influenzae b* o epatite B non hanno influenzato i titoli anticorpali medi, il tasso di sierconversione, o la proporzione di pazienti che hanno ottenuto titoli anticorpali protettivi o positivi dopo l'immunizzazione, in confronto ai soggetti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, biotransformazione ed eliminazione

L'assorbimento sistemico di lidocaina e prilocaina contenute in EMLA dipende dal dosaggio, dall'area e dal tempo di applicazione. Fattori aggiuntivi sono: lo spessore della cute (che varia a seconda delle parti del corpo), altre condizioni come malattie della cute e rasatura. In seguito all'applicazione su ulcere alle gambe, anche le caratteristiche delle ulcere possono influire sull'assorbimento. Le concentrazioni plasmatiche rilevate dopo il trattamento con EMLA sono inferiori del 20-60% per prilocaina rispetto a lidocaina, a causa di un volume di distribuzione maggiore e di una clearance più rapida. La via principale di eliminazione di lidocaina e prilocaina è il metabolismo epatico e i metaboliti sono escreti attraverso i reni. Tuttavia, la velocità di metabolizzazione e l'eliminazione degli anestetici locali in seguito all'applicazione topica di EMLA sono regolate dal tasso di assorbimento. Pertanto, una diminuzione della clearance, come avviene nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa, ha effetti limitati sulle concentrazioni plasmatiche sistemiche ottenute dopo la somministrazione di una dose singola di EMLA e in seguito a dosi singole ripetute una volta al giorno per un breve periodo (fino a 10 giorni).

I sintomi di tossicità degli anestetici locali diventano sempre più evidenti a concentrazioni plasmatiche crescenti a partire da 5 a 10 µg/mL di uno dei due agenti. Si deve presupporre che la tossicità di lidocaina e prilocaina sia additiva.

Cute intatta

Dopo applicazione sulla coscia negli adulti (60 g di crema su 400 cm² per 3 ore), l'entità dell'assorbimento è stata circa il 5% di lidocaina e prilocaina. Le concentrazioni plasmatiche massime (media 0,12 e 0,07 µg/mL) sono state raggiunte dopo circa 2-6 ore dall'applicazione.

Dopo l'applicazione sul viso (10 g/100 cm² per 2 ore) l'entità dell'assorbimento è stata circa il 10%. Le concentrazioni plasmatiche massime (media 0,16 e 0,06 µg/mL) sono state raggiunte dopo circa 1,5-3 ore.

Negli studi di innesti cutanei a spessore variabile negli adulti l'applicazione per un massimo di 7 ore e 40 minuti sulla coscia o sulla parte superiore del braccio su un'area fino a 1.500 cm² ha portato a concentrazioni plasmatiche massime non superiori a 1,1 µg/mL di lidocaina e a 0,2 µg/mL di prilocaina.

Mucosa genitale

Dopo un'applicazione di 10 g di EMLA per 10 minuti sulla mucosa vaginale, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina e prilocaina (media 0,18 µg/mL e 0,15 µg/mL, rispettivamente) sono state raggiunte dopo 20-45 minuti.

Ulcere alle gambe

In seguito a una singola applicazione di 5-10 g di EMLA su ulcere alle gambe con un'area fino a 64 cm² per 30 minuti, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina (intervallo: 0,05-0,25 µg/mL, un singolo valore di 0,84 µg/mL) e di prilocaina (0,02-0,08 µg/mL) sono state raggiunte entro 1-2,5 ore.

Dopo un tempo di applicazione di 24 ore su ulcere alle gambe con un'area fino a 50-100 cm², le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina (0,19-0,71 µg/mL) e di prilocaina (0,06-0,28 µg/mL) sono state raggiunte solitamente entro 2-4 ore.

Dopo un'applicazione ripetuta di 2-10 g di EMLA su ulcere alle gambe con un'area fino a 62 cm² per 30-60 minuti 3-7 volte alla settimana fino a 15 dosi durante un periodo di un mese, non è stato riscontrato alcun accumulo evidente nel plasma di lidocaina e dei suoi metaboliti monoglicinexilidide e 2,6-xilidina o di prilocaina e del suo metabolita orto-toluidina. La concentrazione plasmatica massima osservata per lidocaina, monoglicinexilidide e 2,6-xilidina è stata pari rispettivamente a 0,41, 0,03 e 0,01 µg/mL. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate per prilocaina e orto-toluidina sono state pari rispettivamente a 0,08 µg/mL e 0,01 µg/mL.

Dopo un'applicazione ripetuta di 10 g di EMLA su ulcere croniche alle gambe con un'area compresa tra 62 e 160 cm² per 60 minuti una volta al giorno durante 10 giorni consecutivi, la concentrazione plasmatica massima media della somma delle concentrazioni di lidocaina e prilocaina è stata pari a 0,6 µg/mL. La concentrazione massima non dipende dall'età del paziente ma è significativamente (p<0,01) correlata alle dimensioni dell'area dell'ulcera. L'aumento dell'area dell'ulcera di 1 cm² determina un incremento della C_{max} per la somma delle concentrazioni di lidocaina e prilocaina di 7,2 ng/mL. La somma delle concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina e prilocaina è inferiore a un terzo di quelle associate a reazioni tossiche, senza registrare alcun accumulo apparente nel corso di 10 giorni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Le concentrazioni plasmatiche di lidocaina e prilocaina nei pazienti geriatrici e nei pazienti più giovani, rilevate in seguito all'applicazione di EMLA su cute intatta, sono molto basse e di gran lunga inferiori a livelli potenzialmente tossici.

Popolazione pediatrica

Le massime concentrazioni plasmatiche di lidocaina e prilocaina dopo l'applicazione di EMLA nei pazienti pediatrici di età diverse sono state anche inferiori ai livelli potenzialmente tossici. Vedere tabella 4.

Tabella 4. Concentrazioni plasmatiche di lidocaina e prilocaina in gruppi di età pediatrica da 0 mesi a 8 anni di età

Età	Quantità applicata di crema	Tempo di applicazione della crema sulla pelle	Concentrazione plasmatica [ng/ml]	
			Lidocaina	Prilocaina
0 - 3 mesi	1 g/10 cm ²	1 ora	135	107
3 - 12 mesi	2 g/16 cm ²	4 ore	155	131
2 - 3 anni	10 g/100 cm ²	2 ore	315	215
6 - 8 anni	10 - 16 g/100-160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 ore	299	110

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali la tossicità registrata dopo alte dosi di lidocaina o prilocaina da sole o in associazione, è stata a carico del sistema nervoso centrale e cardiovascolare. Quando è stata utilizzata l'associazione di lidocaina e prilocaina sono stati osservati solo effetti additivi, senza indicazioni di sinergismo o la comparsa di effetti tossici inaspettati. Entrambi i principi attivi hanno mostrato di avere una bassa tossicità orale, fornendo un buon margine di sicurezza nel caso di ingestione accidentale di EMLA. Negli studi sulla tossicità della riproduzione, effetti embriotossici o fetotossici di lidocaina sono stati rilevati a dosi di 25 mg/kg s.c. nel coniglio e di prilocaina iniziando a dosi di 100 mg/kg i.m. nel ratto. A dosi inferiori all'intervallo tossico materno nel ratto, la lidocaina non ha alcun effetto sullo sviluppo postnatale della prole. Non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità in ratti di sesso maschile o femminile dovuta a lidocaina o prilocaina. La lidocaina attraversa la barriera placentare mediante semplice diffusione. Il rapporto della dose embriofetale alla concentrazione sierica materna è 0,4-1,3.

Nessuno dei due anestetici locali ha evidenziato un potenziale genotossico ai test di genotossicità *in vitro* o *in vivo*. In considerazione delle indicazioni e della durata del trattamento di questi principi attivi, gli studi di cancerogenesi non sono stati condotti su lidocaina o prilocaina da sole o in associazione.

Un metabolita di lidocaina, 2,6-dimetilanilina, e un metabolita di prilocaina, σ -toluidina, hanno mostrato evidenza di genotossicità. Questi metaboliti hanno mostrato di possedere un potenziale carcinogenico negli studi tossicologici preclinici sull'esposizione cronica. Una valutazione dei rischi effettuata comparando l'esposizione umana massima calcolata dell'uso intermittente di lidocaina e prilocaina, con l'esposizione negli studi preclinici, indica un ampio margine di sicurezza per l'uso clinico.

Gli studi di tollerabilità locale condotti utilizzando una miscela 1:1 (w/w) di lidocaina e prilocaina come emulsione, crema o gel hanno evidenziato che queste formulazioni sono ben tollerate dalla cute intatta e danneggiata e dalle membrane mucosali.

Una evidente reazione irritativa è stata osservata a seguito di una singola somministrazione oculare di 50 mg/g di emulsione di lidocaina e prilocaina 1:1 (w/w) in uno studio animale. Questa è la stessa concentrazione degli anestetici locali e una formulazione simile a quella di EMLA. Questa reazione oculare può essere stata influenzata dall'elevato valore di pH della formulazione in emulsione (circa 9), ma è probabilmente anche, parzialmente, il risultato di un potenziale irritativo intrinseco degli anestetici locali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomeri, macroglicerolo idrossistearato, sodio idrossido, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Tenere il tubo saldamente chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo di alluminio con una membrana, internamente rivestito con lacca di resina epossidica protettiva, con tappo a vite in polipropilene dotato di dispositivo di perforazione.

EMLA Crema è disponibile nelle seguenti confezioni:

- 1 tubo contenente 5 g di crema
- 1 tubo contenente 5 g di crema + 2 cerotti occlusivi
- 1 tubo contenente 5 g di crema + 3 cerotti occlusivi
- 3 tubi contenenti 5 g di crema + 8 cerotti occlusivi
- 5 tubi contenenti 5 g di crema
- 5 tubi contenenti 5 g di crema + 10 cerotti occlusivi
- 5 tubi contenenti 5 g di crema + 12 cerotti occlusivi
- 10 tubi contenenti 5 g di crema + 25 cerotti occlusivi
- 25 tubi contenenti 5 g di crema
- 25 tubi contenenti 5 g di crema + 50 cerotti occlusivi
- 1 tubo contenente 30 g di crema

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del prodotto medicinale

Le persone che applicano o rimuovono spesso la crema devono assicurarsi di evitarne il contatto per prevenire lo sviluppo di ipersensibilità.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
24 Dublino
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- A.I.C. 027756016 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 1 tubo da 5 g + 2 cerotti occlusivi
- A.I.C. 027756028 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 5 tubi da 5 g + 10 cerotti occlusivi
- A.I.C. 027756030 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 1 tubo da 30 g
- A.I.C. 027756081 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 1 tubo da 5 g
- A.I.C. 027756105 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 1 tubo da 5 g + 3 cerotti occlusivi
- A.I.C. 027756117 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 3 tubi da 5 g + 8 cerotti occlusivi
- A.I.C. 027756129 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 5 tubi da 5 g
- A.I.C. 027756143 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 5 tubi da 5 g + 12 cerotti occlusivi
- A.I.C. 027756156 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 10 tubi da 5 g + 25 cerotti occlusivi
- A.I.C. 027756168 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 25 tubi da 5 g
- A.I.C. 027756170 EMLA 25 mg/g + 25 mg/g crema - 25 tubi da 5 g + 50 cerotti occlusivi

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16.02.1993

Data del rinnovo più recente: 28.11.2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 17/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).