

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**XYLOCREAM**

lidocaine + prilocaine, κρέμα 2,5% + 2,5%

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XYLOCREAM.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε γραμμάριο κρέμας περιέχει lidocaine 25mg (2,5%) και prilocaine 25mg (2,5%) υπό μορφή βάσεων.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**41 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τοπική αναισθησία του δέρματος.

- Προετοιμασία για την εισαγωγή βελόνων π.χ. ενδοφλέβιοι ή ενδαρτηριακοί καθετήρες ή παρακεντήσεις.
- Για τη διενέργεια επιπολής χειρουργικών επεμβάσεων του πέριξ των γεννητικών οργάνων δέρματος για την αφαίρεση ακροχορδώνων, περιτομή ή λύση των συνεχειών της ακροποσθίας.

42 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η κρέμα xylocream προκαλεί αναισθησία του δέρματος. Το βάθος της αναισθησίας εξαρτάται από τη διάρκεια παραμονής, τη δόση του προϊόντος και το σημείο εφαρμογής.

| Επιφάνεια / Ηλικία | Είδος επέμβασης | Εφαρμογή |
|---------------------------|---|---|
| Δέρμα | | Εφαρμόζεται ένα παχύ στρώμα κρέμας στο δέρμα και καλύπτεται με στεγανή επίδεση |
| Ενήλικες | | Συνιστάται δόση περίπου 1,5g/10cm ² επιφάνειας δέρματος |
| | Ελάσσονες επεμβάσεις π.χ. εισαγωγή βελόνων και χειρουργική αντιμετώπιση εντοπισμένων βλαβών | 2g (περίπου το μισό του σωληναρίου των 5g). Ελάχιστος χρόνος εφαρμογής 1 ώρα, μέγιστος χρόνος 5 ώρες(1) |
| | Επεμβάσεις σε μεγαλύτερες | Περίπου 1,5-2g/10cm ² . |

| | | |
|------------------------------------|--|--|
| | περιοχές του δέρματος, π.χ. μεταμόσχευση δέρματος μερικού πάχους | Ελάχιστος χρόνος εφαρμογής 2 ώρες, μέγιστος 5 ώρες(1) |
| Παιδιά | Ελάσσονες επεμβάσεις, π.χ. εισαγωγή βελόνων και χειρουργική θεραπεία εντοπισμένων βλαβών | Περίπου 1g/10cm ² |
| Βρέφη 3-11 μηνών(2) | | Χρόνος εφαρμογής περίπου 30' έως 1 ώρα |
| Παιδιά ηλικίας 1-5 ετών | | Έως 2g και έως 20cm ² (3) |
| Παιδιά ηλικίας 6-11 ετών | | Έως 10g και έως 100cm ² |
| Δέρμα πέριξ των γεννητικών οργάνων | Χειρουργική αντιμετώπιση εντοπισμένων βλαβών, π.χ. αφαίρεση ακροχορδώνων γεννητικών οργάνων (οξυτενή κονδυλώματα), περιτομή ή λύση των συνεχειών της ακροποσθίας | Εφαρμογή περίπου 5-10g κρέμας για 5-10 λεπτά. Δεν απαιτείται στεγανή επίδεση. Η επέμβαση πρέπει να γίνεται αμέσως μετά |
| Ενήλικες | | |

- 1) Αν η εφαρμογή της κρέμας παραμείνει για περισσότερο χρονικό διάστημα, η αναισθησία μειώνεται.
- 2) Μέχρι να αποκτηθεί μεγαλύτερη κλινική εμπειρία, η κρέμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε βρέφη ηλικίας 3-12 μηνών, υπό θεραπεία με φάρμακα που είναι δυνατόν να προκαλέσουν μεθαιμοσφαιριναιμία.
- 3) Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της μεθαιμοσφαιρίνης μετά από εφαρμογή μέχρι 4 ώρες σε επιφάνεια 16cm².

43 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του προϊόντος. Συγγενής ή επίκτητη μεθαιμοσφαιριναιμία ή εκ δηλητηρίασεως. Ατοπική δερματίτις. Βρέφη ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών.

44 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

Το xylocream δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ανοικτά τραύματα ή εξελκώσεις του δέρματος γιατί αυξάνεται η απορρόφηση των συστατικών του. Χρειάζεται προσοχή κατά την εφαρμογή του xylocream σε περιοχές του σώματος με δερματίτιδα και σε ασθενείς με έλλειψη του ενζύμου G6PD. Το xylocream δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται στο βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων των παιδιών, λόγω ανεπαρκών δεδομένων ως προς την

απορρόφησή του. Εν τούτοις όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά για περιτομή, εφαρμογή στην ακροποσθία έχει αποδειχθεί ασφαλής. Η εφαρμογή του xylocream κοντά στα μάτια θα πρέπει να αποφεύγεται, διότι μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του κερατοειδούς. Δεν πρέπει να εφαρμόζεται στο αυτί σε περιπτώσεις που υπάρχει διάτρηση ή ρήξη του τυμπανικού υμένα, διότι η διείσδυσή της στον μέσον ους είναι ωτοτοξική. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τοξικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα των lidocaine και prilocaine, λόγω μειωμένης ικανότητας του ήπατος να τις μεταβολίζει.

Το xylocream δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται:

- Σε βρέφη 3-12 μηνών, τα οποία βρίσκονται υπό θεραπεία με φάρμακα που είναι δυνατόν να προκαλέσουν μεθαιμοσφαιριναιμία, όπως σουλφοναμίδες, ανθελονοσιακά (βλ. επίσης «ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Πριν από ενδοδερμική ένεση εμβολίων με ζωντανούς μικροοργανισμούς π.χ. του BCG, επειδή η αλληλεπίδραση μεταξύ των δραστικών συστατικών του xylocream και του εμβολίου δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

45 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα ενεχόμενα για πρόκληση μεθαιμοσφαιριναιμίας π.χ. σουλφοναμίδες, ανθελονοσιακά το xylocream μπορεί να ενισχύσει το σχηματισμό της μεθαιμοσφαιρίνης (βλ. «ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Το xylocream πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξεως I (κινιδίνη, προκαϊναμίδη, μεξιλετίνη κ.ά.).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη διέρχονται από τον φραγμό του πλακούντα και μπορεί να απορροφηθούν από τους ιστούς του εμβρύου. Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα σ' ένα μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών και γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία. Επί του παρόντος δεν έχουν ανακοινωθεί ειδικές διαταραχές ως προς την αναπαραγωγική διαδικασία, με την μορφή π.χ. αυξημένης επίπτωσης συγγενών διαμαρτιών περί τη διάπλαση ή άλλων άμεσων ή έμμεσων αποτελεσμάτων στο έμβρυο. Το xylocream πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο εφ' όσον είναι απολύτως απαραίτητο και εφ' όσον η αναμενόμενη ωφέλεια αντισταθμίζει τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Η λιδοκαΐνη και κατά πάσα πιθανότητα και η πριλοκαΐνη, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά σε τόσο μικρές ποσότητες, όταν χορηγούνται στις συνιστώμενες δόσεις, που δεν υπάρχει κίνδυνος να επηρεαστεί το νεογνό. Γενικά πάντως πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις θηλάζουσες γυναίκες.

4.7 **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν αναφέρεται στις συνιστώμενες δόσεις.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Συνήθεις (>1%): Δέρμα: Τοπικές αντιδράσεις όπως ωχρότητα, ερύθημα και οίδημα, προκαλούμενες από το xylocream στο σημείο εφαρμογής είναι παροδικές και συνήθως ήπιες.

Λιγότερο συνήθεις (>1% και <1%): Ένα αρχικό αίσθημα καύσου ή κνησμού παρατηρείται σε μικρότερη συχνότητα.

Σπάνιες (<1%): Οι αλλεργικές αντιδράσεις (στις πιο σοβαρές περιπτώσεις αναφυλακτικό shock) στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου και η αύξηση των επιπέδων της μεθαιμοσφαιρίνης είναι σπάνιες.

4.9 **Υπερδοσολογία**

Σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικής μεθαιμοσφαιριναιμίας έχουν αναφερθεί σε παιδιά. Η πριλοκαΐνη σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της μεθαιμοσφαιρίνης κυρίως σε συνδυασμό με παράγοντες που προκαλούν μεθαιμοσφαιριναιμία (π.χ. σουλφοναμίδες). Παρ' όλα αυτά αν εμφανιστεί συστηματική τοξικότητα μετά από εφαρμογή του xylocream στο δέρμα, αναμένονται σημεία παρόμοια με εκείνα τα οποία εμφανίζονται από τη χορήγηση των τοπικών αναισθητικών, μέσω άλλων οδών χορήγησης. Η τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών εκδηλώνεται με διέγερση του νευρικού συστήματος και σε σοβαρές περιπτώσεις με καταστολή του κεντρικού νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος. Σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα (σπασμοί, καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος) πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, με αναπνευστική υποστήριξη και χορήγηση φαρμάκων κατά των σπασμών. Η μεθαιμοσφαιριναιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με αργή ενδοφλέβια χορήγηση κυανού του μεθυλενίου. Επειδή η απορρόφηση από το άθικτο δέρμα είναι βραδεία, ο ασθενής με τυχόν σημεία τοξικότητας θα πρέπει να παρακολουθείται για αρκετές ώρες και μετά την αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

5. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

5.1 **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Το xylocream όταν εφαρμόζεται σε φυσιολογικό δέρμα με στεγανή επίδεση, προκαλεί δερματική αναισθησία με την απορρόφηση της λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης μέσα στις στοιβάδες της επιδερμίδας και το χόριο του δέρματος και τη συγκέντρωση της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης στην περιοχή πλησίον των υποδοχέων του πόνου και των νευρικών

απολήξεων. Η λιδοκαΐνη και πριλοκαΐνη είναι, ως γνωστόν, τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου. Η δράση τους συνίσταται στην άσκηση σταθεροποιητικού αποτελέσματος επί της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων, μέσω αποκλεισμού εισόδου ιόντων απαραίτητων για την πρόκληση και αγωγή των διεγέρσεων, με αποτέλεσμα την επίτευξη τοπικής αναισθησίας. Η ποιότητα της αναισθησίας εξαρτάται από την διάρκεια εφαρμογής. Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη ικανοποιητικής αναισθησίας στο ακέραιο δέρμα είναι περίπου 1/2 έως 2 ώρες, ανάλογα με το είδος της επέμβασης η οποία πρόκειται να γίνει. Η διάρκεια της αναισθησίας μετά την εφαρμογή της κρέμας για 1-2 ώρες είναι τουλάχιστον 2 ώρες μετά την εφαρμογή της επίδεσης. Η απορρόφηση από το βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων και η έναρξη της δράσης είναι πιο ταχεία από ότι όταν εφαρμόζεται στο δέρμα. Το xylocream προκαλεί μια διφασική αγγειακή αντίδραση, δηλαδή στην αρχή προκαλεί αγγειοσύσπαση, η οποία ακολουθείται από αγγειοδιαστολή στην περιοχή της εφαρμογής (Βλέπε 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Σε ασθενείς με δερματίτιδα παρατηρείται παρόμοια αντίδραση, αλλά βραχύτερης διάρκειας, καθώς το ερύθημα εμφανίζεται μετά 30-60 λεπτά, που σημαίνει ταχύτερη απορρόφηση (βλ. 4.4 «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση»).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συστηματική απορρόφηση της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης από το xylocream εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση, τη διάρκεια εφαρμογής στο δέρμα, το πάχος του δέρματος, το οποίο ποικίλλει στις διάφορες περιοχές του σώματος και από άλλες τοπικές καταστάσεις του δέρματος. Μετά από εφαρμογή στους μηρούς ενηλίκων (60g κρέμας/400cm² για 3 ώρες), το ποσοστό της συστηματικής απορρόφησης, τόσο της λιδοκαΐνης όσο και της πριλοκαΐνης, ήταν περίπου 5%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μέσος όρος 0,12 και 0,07μg/ml) επιτεύχθηκαν περίπου 2-6 ώρες μετά την εφαρμογή. Μετά από εφαρμογή στο πρόσωπο (10g/100cm² για 2 ώρες), το ποσοστό συστηματικής απορρόφησης ήταν περίπου 10%. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα (μέσος όρος 0,16 και 0,06μg/ml) επιτεύχθηκαν μετά από 1,5-3 ώρες περίπου. Μετά από εφαρμογή 10g κρέμας για 10 λεπτά στο βλεννογόνο του κόλπου οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα (μέσος όρος 0,18 και 0,15μg/ml αντίστοιχα) επιτεύχθηκαν μετά από 20-45 λεπτά. Η λιδοκαΐνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε διάφορους μεταβολίτες μεταξύ των οποίων και η 2,6 xylidine. Η prilocaine μεταβολίζεται στο ήπαρ και τους νεφρούς σε διάφορους μεταβολίτες μεταξύ των οποίων και η ortho-toluidine και η N-n-propylalanine. Σε βρέφη ηλικίας 3-12 μηνών, μετά από εφαρμογή 2,0g κρέμας xylocream σε επιφάνεια 16cm² για 4 ώρες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα ήταν 0,155μg/ml και 0,131μg/ml αντίστοιχα. Σε παιδιά ηλικίας 2-3 ετών, μετά από εφαρμογή 10,0g κρέμας xylocream σε επιφάνεια 100cm² για 2 ώρες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα ήταν

0,315μg/ml και 0,215μg/ml αντίστοιχα. Σε παιδιά ηλικίας 6-8 ετών, μετά από εφαρμογή 10,0 – 16,0g κρέμας xylocream σε επιφάνεια 100 – 160cm² για 2 ώρες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα ήταν 0,299μg/ml και 0,110μg/ml αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς επί σειρά ετών και για το λόγο αυτό οι εφαρμογές τους στη θεραπευτική είναι πολύ γνωστές. Προκλινικές μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι τα προϊόντα μεταβολισμού της λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης, σε δόσεις πολλαπλάσιες αυτών που χρησιμοποιούνται με την κρέμα xylocream είχαν καρκινογόνο δράση. Τα ίδια προϊόντα έχουν επιδείξει ήπια μεταλλαξιογόνο δράση σε ορισμένες μικροβιακές και in vitro πειραματικές διατάξεις. Δεν έχουν διαπιστωθεί τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Polyoxyl hydrogenated castor oil, Carbomer, Sodium hydroxide, Water purified. Δεν περιέχει συντηρητικά.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Να αποφεύγεται η κατάψυξη του προϊόντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάριο από μαλακό φύλλο αλουμινίου εσωτερικά επικαλυμμένο με προστατευτικό στρώμα lacquer.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

71923/07/3-3-2008.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

11/2007.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2007.