

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NULBIA (2,5+2,5)% (w/w) κρέμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο κρέμας περιέχει 25mg lidocaine και 25mg prilocaine.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Macrogolglycerol hydroxystearate

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κρέμα NULBIA ενδείκνυται για:

- Τοπική αναισθησία του δέρματος που σχετίζεται με:
 - ο εισαγωγή βελονών, π.χ. ενδοφλέβιοι καθετήρες ή παρακεντήσεις
 - ο επιπολής χειρουργικές επεμβάσειςσε ενήλικες και σε παιδιατρικό πληθυσμό
- Τοπική αναισθησία του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων, π.χ. πριν από επιπολής χειρουργικές επεμβάσεις ή αναισθησία με διήθηση, σε ενήλικες και εφήβους ≥ 12 ετών
- Τοπική αναισθησία για έλκη κάτω άκρων προς διευκόλυνση του μηχανικού / χειρουργικού καθαρισμού, μόνο σε ενήλικες

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση του NULBIA στο βλεννογόνο και στο δέρμα, των γεννητικών οργάνων ή σε έλκη ποδιών θα πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας ή υπό την επίβλεψη αυτού.

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι

Οι λεπτομέρειες για τις Ενδείξεις ή τις Διαδικασίες για χρήση, με Δοσολογία και Χρόνο Εφαρμογής παρέχονται στους Πίνακες 1 και 2.

Για περαιτέρω οδηγίες για κατάλληλη χρήση του προϊόντος σε τέτοιες διαδικασίες, παρακαλείστε να ανατρέξετε στον *Τρόπο Χορήγησης*.

Πίνακας 1 Ενήλικές και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Ένδειξη/Διαδικασία	Δοσολογία και Χρόνος Εφαρμογής
Δέρμα	
Ελάσσονες επεμβάσεις, π.χ. εισαγωγή βελονών και χειρουργική αντιμετώπιση εντοπισμένων βλαβών.	2 g (περίπου το μισό του σωληναρίου των 5 g) ή περίπου 1,5 g/10 cm ² για 1 έως 5 ώρες ¹⁾ .
Δερματικές επεμβάσεις σε πρόσφατα ξυρισμένο δέρμα μεγάλων περιοχών του σώματος, π.χ. αποτρίχωση με laser (εφαρμογή από τον ασθενή).	Μέγιστη συνιστώμενη δόση: 60 g. Μέγιστη συνιστώμενη επιφάνεια εφαρμογής; 600 cm ² για ελάχιστο χρόνο εφαρμογής 1 ώρα, μέγιστο 5 ώρες ¹⁾ .

Επεμβάσεις σε μεγαλύτερες περιοχές του δέρματος εντός του νοσοκομείου, π.χ. μεταμόσχευση δέρματος μερικού πάχους.	Περίπου 1,5-2 g/10 cm ² για 2 έως 5 ώρες ¹⁾
Δέρμα ανδρικών γεννητικών οργάνων Πριν την ένεση τοπικών αναισθητικών	1 g/10 cm ² για 15 λεπτά
Δέρμα γυναικείων γεννητικών οργάνων Πριν την ένεση τοπικών αναισθητικών ²⁾	1-2 g/10 cm ² για 60 λεπτά
Βλεννογόνος γεννητικών οργάνων	
Χειρουργική αντιμετώπιση εντοπισμένων βλαβών, π.χ. αφαίρεση ακροχορδώνων γεννητικών οργάνων (οξυτενή κονδυλώματα) και πριν την ένεση τοπικών αναισθητικών.	Περίπου 5-10 g κρέμας για 5-10 λεπτά ¹⁾³⁾⁴⁾ .
Πριν την απόξεση του τραχήλου της μήτρας.	10 g κρέμας πρέπει να εφαρμόζονται στους πλευρικούς θόλους του κόλπου για 10 λεπτά.
Έλκος(η) κάτω άκρου	
<u>Ενήλικες μόνο</u> Μηχανικός/χειρουργικός καθαρισμός.	Περίπου 1-2 g/10 cm ² έως 10 g συνολικά, κατά ανώτατο όριο, στο(α) έλκος(η) κάτω άκρου ³⁾⁵⁾ . Χρόνος εφαρμογής: 30-60 λεπτά.

¹⁾ Όταν ο χρόνος εφαρμογής είναι μεγαλύτερος, η αναισθησία μειώνεται.

²⁾ Η εφαρμογή μόνο του NULBIA για 60 ή 90 λεπτά, στο δέρμα των γυναικείων γεννητικών οργάνων, δεν παρέχει επαρκή αναισθησία για θερμική καυτηρίαση ή διαθερμία ακροχορδώνων γεννητικών οργάνων.

³⁾ Δεν έχουν καθορισθεί οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόσεις >10 g, (βλ. επίσης Παράγραφο 5.2)

⁴⁾ Σε εφήβους βάρους κάτω των 20 kg, η μέγιστη δόση NULBIA στο βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων πρέπει να μειώνεται αναλογικά.

⁵⁾ Το NULBIA έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ελκών των κάτω άκρων έως και 15 φορές εντός μίας περιόδου 1 έως 2 μηνών χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητας ή αυξημένο αριθμό ή σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πίνακας 2 Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 0-11 ετών

Ηλικιακή ομάδα	Διαδικασία	Δοσολογία και Χρόνος Εφαρμογής
	Ελάσσονες επεμβάσεις, π.χ. εισαγωγή βελονών και χειρουργική αντιμετώπιση εντοπισμένων βλαβών.	Περίπου 1 g/10 cm ² για μια ώρα (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω)
Νεογνά και βρέφη ηλικίας 0-2 μηνών ¹⁾²⁾³⁾		Έως 1 g και 10 cm ² για μια ώρα ⁴⁾
Βρέφη ηλικίας 3-11 μηνών ¹⁾²⁾		Έως 2 g και 20 cm ² για μια ώρα ⁵⁾
Νήπια και παιδιά ηλικίας 1-5 ετών		Έως 10 g και 100 cm ² για 1-5 ώρες ⁶⁾
Παιδιά ηλικίας 6-11 ετών		Έως 20 g και 200 cm ² για 1-5 ώρες ⁶⁾
Παιδιατρικοί ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα	Πριν την αφαίρεση τέρμινθου	Χρόνος εφαρμογής: 30 λεπτά

¹⁾ Σε τελειόμηνα νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών, πρέπει να εφαρμόζεται μόνο μία δόση σε οποιαδήποτε χρονική περίοδο 24 ωρών. Σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω, επιτρέπονται κατ' ανώτατο όριο 2 δόσεις, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 ωρών μέσα σε μια περίοδο 24 ωρών, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

²⁾ Το NULBIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε βρέφη ηλικίας έως 12 μηνών που λαμβάνουν θεραπεία με παράγοντες που επάγουν το σχηματισμό μεθαιμοσφαιρίνης, λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

- ³⁾ Το NULBIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ηλικίες κύησης μικρότερες των 37 εβδομάδων, λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια, βλ. παράγραφο 4.4.
- ⁴⁾ Η εφαρμογή για >1 ώρα δεν έχει τεκμηριωθεί.
- ⁵⁾ Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της μεθαιμοσφαιρίνης μετά από χρόνο εφαρμογής μέχρι 4 ώρες σε επιφάνεια 16cm².
- ⁶⁾ Όταν ο χρόνος εφαρμογής είναι μεγαλύτερος, η αναισθησία μειώνεται.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης του NULBIA στο δέρμα του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τα διαθέσιμα παιδιατρικά δεδομένα δεν αποδεικνύουν επαρκή αποτελεσματικότητα για την περιτομή.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η μείωση της εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης σε ασθενείς με περιορισμένη νεφρική λειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Δερματική χρήση

Η προστατευτική μεμβράνη του σωληναρίου διατρύπεται εφαρμόζοντας το πόμα.

Ένα γραμμάριο NULBIA που βγαίνει από ένα σωληνάριο των 30 g αντιστοιχεί περίπου σε 3,5 εκατοστά. Σε περίπτωση που για τη δοσολογία απαιτείται υψηλή ακρίβεια προς αποφυγή υπερδοσολογίας (δηλαδή, σε δόσεις που πλησιάζουν το μέγιστο στα νεογνά ή σε περίπτωση που απαιτούνται δύο εφαρμογές σε ένα διάστημα 24 ωρών), μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία σύριγγα όπου 1 mL = 1 g.

Ένα παχύ στρώμα NULBIA πρέπει να εφαρμόζεται στο δέρμα, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος των γεννητικών οργάνων, κάτω από αδιαπέραστο επίδεσμο. Για εφαρμογή σε μεγαλύτερες επιφάνειες, όπως σε μεταμόσχευση δέρματος μερικού πάχους, πρέπει να εφαρμόζεται ένας ελαστικός επίδεσμος πάνω από τον αδιαπέραστο επίδεσμο ώστε να γίνει ισοδύναμη κατανομή της κρέμας και να προστατευθεί η περιοχή. Σε περιπτώσεις ατοπικής δερματίτιδας, ο χρόνος εφαρμογής πρέπει να μειώνεται.

Για διαδικασίες σχετικές με το βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων, δεν απαιτείται αδιαπέραστος επίδεσμος. Η διαδικασία πρέπει να αρχίσει αμέσως μετά την αφαίρεση της κρέμας.

Για διαδικασίες που σχετίζονται με έλκη κάτω άκρου, πρέπει να εφαρμόζεται ένα παχύ στρώμα NULBIA κάτω από αδιαπέραστο επίδεσμο. Ο καθαρισμός πρέπει να ξεκινά χωρίς καθυστέρηση μετά την αφαίρεση της κρέμας.

Όταν χρησιμοποιείται για έλκη κάτω άκρου το σωληνάριο NULBIA είναι μίας μόνο χρήσης: Το σωληνάριο με τυχόν υπολειπόμενες ποσότητες πρέπει να απορρίπτεται μετά από κάθε θεραπεία του ασθενή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη λιδοκαΐνη και/ή την πριλοκαΐνη ή σε τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς με κληρονομική ή ιδιοπαθή μεθαιμοσφαιριναιμία με έλλειψη του ενζύμου αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης είναι πιο επιρρεπείς σε σημεία μεθαιμοσφαιριναιμίας προκαλούμενης από κάποια δραστική ουσία. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης το αντίδοτο κυανού του μεθυλενίου δεν είναι αποτελεσματικό στην αναγωγή της μεθαιμοσφαιρίνης, και είναι ικανό να οξειδώσει την ίδια την αιμοσφαιρίνη. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία με κυανού του μεθυλενίου.

Λόγω ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με την απορρόφηση, το NULBIA δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ανοικτά τραύματα (εξαιρουμένου του έλκους κάτω άκρου).

Δεδομένου ότι το προσφάτως ξυρισμένο δέρμα παρουσιάζει δυνητικά μεγαλύτερη απορρόφηση, είναι σημαντικό να τηρείται η συνιστώμενη δοσολογία, περιοχή και χρόνος εφαρμογής (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρειάζεται προσοχή κατά την εφαρμογή του NULBIA σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Ενδέχεται να επαρκεί ένας συντομότερος χρόνος εφαρμογής, 15-30 λεπτών (βλέπε παράγραφο 5.1). Χρόνοι εφαρμογής μεγαλύτεροι των 30 λεπτών σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη συχνότητα τοπικών αγγειακών αντιδράσεων, ιδιαίτερα ερυθρότητα στο σημείο εφαρμογής και σε ορισμένες περιπτώσεις πετέχειες και πορφύρα (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την αφαίρεση τέρμινθου σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα συνιστάται η εφαρμογή κρέμας για 30 λεπτά.

Το NULBIA πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή όταν εφαρμόζεται κοντά στους οφθαλμούς, διότι μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του οφθαλμού. Επίσης, η απώλεια των προστατευτικών αντανεκλαστικών μπορεί να οδηγήσει σε ερεθισμό του κερατοειδούς και πιθανή εκδορά. Σε περίπτωση επαφής με τους οφθαλμούς, ο οφθαλμός πρέπει να ξεπλένεται άμεσα με νερό ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου και να προστατεύεται μέχρι να αποκατασταθεί η αίσθηση.

Το NULBIA δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε επηρεασμένο τυμπανικό υμένα. Δοκιμές σε πειραματόζωα έδειξαν ότι το NULBIA έχει ωτοτοξική δράση όταν ενσταλάζεται στο μέσον ούς. Ωστόσο, ζώα με ακέραιο τυμπανικό υμένα δε παρουσιάζουν καμία διαταραχή όταν ο έξω ακουστικός πόρος εκτίθεται στο NULBIA.

Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη) πρέπει να βρίσκονται κάτω από προσεκτική ιατρική παρακολούθηση και να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα, λόγω πιθανών αθροιστικών δράσεων στο μυοκάρδιο.

Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη έχουν βακτηριοκτόνες και αντιϊκές ιδιότητες σε συγκεντρώσεις πάνω από 0,5-2%. Γι' αυτό το λόγο, αν και μία κλινική μελέτη έδειξε ότι η απόκριση ανοσοποίησης, όπως αξιολογείται από τον τοπικό σχηματισμό πομπού, δεν επηρεάζεται όταν το NULBIA χρησιμοποιείται πριν από τον εμβολιασμό με BCG, τα αποτελέσματα των ενδοδερμικών ενέσεων εμβολίων με ζωντανούς μικροοργανισμούς πρέπει να παρακολουθούνται.

Το NULBIA περιέχει macrogolglycerol hydroxystearate το οποίο μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μελέτες δεν έχουν καταφέρει να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα του NULBIA στο τρύπημα της πτέρνας σε νεογνά.

Σε νεογνά/βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών παρατηρείται συχνά μια παροδική, κλινικά μη σημαντική αύξηση των επιπέδων μεθαιμοσφαιρίνης μέχρι και 12 ώρες μετά την εφαρμογή του NULBIA εντός της συνιστώμενης δοσολογίας.

Σε περίπτωση υπέρβασης της συνιστώμενης δόσης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες δευτερογενείς της μεθαιμοσφαιριναιμίας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 4.9).

Το NULBIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται:

- σε νεογνά/βρέφη ηλικίας έως 12 μηνών που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με παράγοντες που επάγουν το σχηματισμό μεθαιμοσφαιρίνης.
- σε πρόωρα νεογνά ηλικίας κύησης μικρότερης των 37 εβδομάδων, διότι διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν αυξημένα επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης του NULBIA στο δέρμα των γεννητικών οργάνων και του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τα διαθέσιμα παιδιατρικά δεδομένα δεν αποδεικνύουν επαρκή αποτελεσματικότητα για την περιτομή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η πριλοκαΐνη σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων μεθαιμοσφαιρίνης, κυρίως σε συνδυασμό με παράγοντες που επάγουν το σχηματισμό μεθαιμοσφαιρίνης (π.χ. σουλφοναμίδες, νιτροφουραντοΐνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη). Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός.

Όταν χρησιμοποιούνται μεγάλες δόσεις NULBIA, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος πρόσθετης συστηματικής τοξικότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα τοπικά αναισθητικά ή φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται δομικά με τοπικά αναισθητικά, καθώς οι τοξικές επιδράσεις είναι αθροιστικές.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με λιδοκαΐνη/πριλοκαΐνη και αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη), ωστόσο συνιστάται προσοχή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την κάθαρση της λιδοκαΐνης (π.χ. σιμετιδίνη ή οι β-αποκλειστές) μπορεί να προκαλέσουν δυνητικά τοξικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα όταν η λιδοκαΐνη χορηγείται σε επαναλαμβανόμενες υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων. Οι αλληλεπιδράσεις είναι πιθανόν να είναι παρόμοιες με αυτές που παρουσιάζονται στον ενήλικο πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Αν και η τοπική εφαρμογή συνδέεται μόνο με ένα χαμηλό επίπεδο συστηματικής απορρόφησης, η χρήση του NULBIA σε έγκυες γυναίκες πρέπει να γίνεται με προσοχή, διότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση του NULBIA στις εγκύους. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα δε δείχνουν άμεσες ή έμμεσες αρνητικές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Τοξικότητα για την αναπαραγωγή έχει καταδειχθεί με υποδόρια/ενδομυϊκή χορήγηση υψηλών δόσεων λιδοκαΐνης ή πριλοκαΐνης που υπερβαίνουν κατά πολύ την έκθεση από την τοπική εφαρμογή (βλ. παράγραφο 5.3).

Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα και μπορεί να απορροφώνται από τους ιστούς του εμβρύου. Είναι λογικό να υποτεθεί ότι λιδοκαΐνη και πριλοκαΐνη έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών και γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Δεν έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα ειδικές διαταραχές στην αναπαραγωγική διαδικασία, π.χ. αυξημένη επίπτωση δυσπλασιών ή άλλες άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στο έμβρυο.

Θηλασμός

Η λιδοκαΐνη, και κατά πάσα πιθανότητα και η πριλοκαΐνη, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά σε τόσο μικρές ποσότητες, που γενικά δεν υπάρχει κίνδυνος να επηρεαστεί το νεογνό όταν χορηγούνται στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις. Το NULBIA μπορεί να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν διατάραξη της γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το NULBIA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών όταν χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADRs) σχετίζονται με καταστάσεις της οδού χορήγησης (παροδικές τοπικές αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής), και αναφέρονται ως συχνές.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs) που σχετίζονται με τη θεραπεία με NULBIA παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Ο πίνακας βασίζεται σε ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και/ή τη χρήση μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων παρατίθεται με βάση την κατηγορία οργάνου συστήματος και τον προτιμώμενο όρο κατά MedDRA.

Εντός κάθε κατηγορίας οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται υπό τις κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Μεθαιμοσφαιριναιμία ¹
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία ^{1, 2, 3}
Οφθαλμικές διαταραχές			Ερεθισμός του κερατοειδούς ¹
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Πορφύρα ¹ , Πετέχειες ¹ (ειδικότερα έπειτα από μεγαλύτερους χρόνους εφαρμογής σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ή μολυσματική τέρμινθο)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα καύσους ^{2, 3} Κνησμός της θέσης εφαρμογής ^{2, 3} Ερύθημα της θέσης εφαρμογής ^{1, 2, 3} Οίδημα της θέσης εφαρμογής ^{1, 2, 3} Θερμότητα στη θέση εφαρμογής ^{2, 3} Ωχρότητα της θέσης εφαρμογής ^{1, 2, 3}	Αίσθημα καύσους ¹ Ερεθισμός της θέσης εφαρμογής ³ Κνησμός της θέσης εφαρμογής ¹ Παραίσθησία της θέσης εφαρμογής ² , όπως κνησμός Θερμότητα στη θέση εφαρμογής ¹	

¹Δέρμα

²Βλεννογόνος γεννητικών οργάνων

³Ελκος κάτω άκρου

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων είναι παρόμοιες στις ηλικιακές ομάδες των παιδιατρικών ασθενών και των ενηλίκων, με εξαίρεση τη μεθαιμοσφαιριναιμία, η οποία παρατηρείται πιο συχνά, συνήθως σε συνδυασμό με υπερδοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.9), σε νεογνά και βρέφη ηλικίας 0 έως 12 μηνών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικής μεθαιμοσφαιριναιμίας. Η πριλοκαΐνη σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της μεθαιμοσφαιρίνης, ιδιαίτερα σε ευπαθή άτομα (παράγραφος 4.4), με πολύ συχνή χορήγηση σε νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών (παράγραφος 4.2) και σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη μεθαιμοσφαιρίνη (π.χ. σουλφοναμίδες, νιτροφουραντοΐνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι οι τιμές του παλμικού οξυμέτρου μπορεί να υπερεκτιμούν την πραγματική τιμή του κορεσμού του οξυγόνου σε περιπτώσεις αυξημένου κλάσματος μεταιμοσφαιρίνης. Κατά συνέπεια, σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης μεθαιμοσφαιριναιμίας, μπορεί να είναι πιο χρήσιμη η παρακολούθηση του κορεσμού του οξυγόνου με CO-οξυμετρία.

Η κλινικά σημαντική μεθαιμοσφαιριναιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση κυανού του μεθυλενίου (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση εκδήλωσης άλλων συμπτωμάτων συστηματικής τοξικότητας, τα σημεία αναμένεται να είναι παρόμοιας φύσης με εκείνα που εμφανίζονται από τη χορήγηση τοπικών αναισθητικών, μέσω άλλων οδών χορήγησης. Η τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών εκδηλώνεται με διέγερση του νευρικού συστήματος και σε σοβαρές περιπτώσεις καταστολή του κεντρικού νευρικού και καρδιαγγειακού συστήματος. Σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα (σπασμοί, καταστολή του ΚΝΣ) πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, με αναπνευστική υποστήριξη και χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων κατά των σπασμών. Τα σημεία του κυκλοφορικού αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συστάσεις για την ανάνηψη.

Δεδομένου ότι ο ρυθμός απορρόφησης από το ακέραιο δέρμα είναι βραδύς, ένας ασθενής με σημεία τοξικότητας πρέπει να παραμένει υπό παρακολούθηση για αρκετές ώρες μετά την αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: τοπικά αναισθητικά, αμΐδια,
κωδικός ATC: N01B B20

Μηχανισμός δράσης

Το NULBIA προκαλεί δερματική αναισθησία μέσω απελευθέρωσης λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης από την κρέμα στις στιβάδες της επιδερμίδας και το χόριο του δέρματος και στην περιοχή πλησίον των

υποδοχέων του πόνου και των νευρικών απολήξεων.

Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη είναι τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου. Η δράση τους συνίσταται στην άσκηση σταθεροποιητικού αποτελέσματος επί της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων, μέσω του 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 της εφαρμογής και τη δόση.

Δέρμα

Το NULBIA εφαρμόζεται σε άθικτο δέρμα υπό στεγανή επίδεση. Ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη ικανοποιητικής αναισθησίας στο άθικτο δέρμα είναι περίπου 1 με 2 ώρες, ανάλογα με το είδος της επέμβασης. Η ποιότητα της τοπικής αναισθησίας βελτιώνεται με το χρόνο εφαρμογής, από 1 έως 2 ώρες στα περισσότερα μέρη του σώματος, με εξαίρεση το δέρμα του προσώπου και τα ανδρικά γεννητικά όργανα. Λόγω της λεπτής επιδερμίδας του προσώπου και της υψηλής αιματικής ροής του ιστού, η μέγιστη τοπική αναισθησία επιτυγχάνεται έπειτα από 30-60 λεπτά στο μέτωπο και στα μάγουλα. Ομοίως, η τοπική αναισθησία στα ανδρικά γεννητικά όργανα επιτυγχάνεται έπειτα από 15 λεπτά. Η διάρκεια της αναισθησίας, μετά την εφαρμογή του NULBIA για 1 με 2 ώρες, είναι τουλάχιστον 2 ώρες μετά την απομάκρυνση της επίδεσης, εκτός από την περίπτωση που εφαρμόζεται στο πρόσωπο όπου η διάρκεια είναι μικρότερη. Το NULBIA είναι εξίσου αποτελεσματικό και παρουσιάζει τον ίδιο χρόνο έναρξης της αναισθησίας σε ανοιχτόχρωμο και σκουρόχρωμο δέρμα (τύποι δέρματος I έως VI).

Σε κλινικές μελέτες με κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης σε άθικτο δέρμα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έναρξης της αναισθησίας) μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας 65 έως 96 ετών) και των νεότερων ασθενών.

Η κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης προκαλεί μια διαφασική αγγειακή αντίδραση που περιλαμβάνει στην αρχή αγγειοσύσπαση, η οποία ακολουθείται από αγγειοδιαστολή στην περιοχή της εφαρμογής (βλ. παράγραφο 4.8). Ανεξάρτητα από την αγγειακή αντίδραση, η κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης διευκολύνει την εισχώρηση της βελόνας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε μορφή κρέμας. Σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, παρατηρείται παρόμοια αντίδραση, αλλά βραχύτερης διάρκειας, με το ερύθημα να εμφανίζεται μετά από 30-60 λεπτά, που σημαίνει ταχύτερη απορρόφηση μέσω του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4). Η κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης μπορεί να προκαλέσει παροδική αύξηση του πάχους του δέρματος, εν μέρει λόγω της ενυδάτωσης του δέρματος κάτω από τη στεγανή επίδεση. Το πάχος του δέρματος μειώνεται έπειτα από έκθεση στον αέρα για 15 λεπτά.

Το βάθος της δερματικής αναισθησίας, αυξάνει με το χρόνο εφαρμογής. Στο 90% των ασθενών η αναισθησία είναι επαρκής για την εισαγωγή βελόνας βιοψίας (διαμέτρου 4 mm) σε βάθος 2 mm, 60 λεπτά μετά, και σε βάθος 3 mm, 120 λεπτά μετά από την εφαρμογή κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης.

Η χρήση της κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης πριν τη χορήγηση εμβολίων για ιλαρά-παρωτίτιδα-ερυθρά ή ενδομυϊκά για διφθερίτιδα-κοκκύτη-τέτανο-αδρανοποιημένο ιό της πολιομυελίτιδας-*Haemophilus influenzae* τύπου b ή ηπατίτιδα B δεν επηρεάζει τους μέσους τίτλους των αντισωμάτων, το ποσοστό ορομετατροπής, ή το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν προστατευτικούς ή θετικούς τίτλους αντισωμάτων μετά την ανοσοποίηση, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Βλεννογόνο γεννητικών οργάνων

Η απορρόφηση από το βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων και η έναρξη δράσης είναι ταχύτερη απ' ό,τι όταν εφαρμόζεται στο δέρμα.

5-10 λεπτά μετά την εφαρμογή της κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης στο βλεννογόνο των γυναικείων γεννητικών οργάνων η μέση διάρκεια της αποτελεσματικής αναλγησίας σε ένα ερέθισμα λείζερ αργού, το οποίο παράγει ένα οξύ, σαν τσίμπημα πόνο, ήταν 15-20 λεπτά (μεμονωμένες διακυμάνσεις στην κλίμακα των 5-45 λεπτών).

Έλκη κάτω άκρων

Στους περισσότερους ασθενείς επιτυγχάνεται αξιόπιστη αναισθησία για τον καθαρισμό των ελκών

των κάτω άκρων μετά από ένα χρόνο εφαρμογής 30 λεπτών. Χρόνος εφαρμογής 60 λεπτών μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω την αναισθησία. Η διαδικασία του καθαρισμού πρέπει να ξεκινά εντός 10 λεπτών από την αφαίρεση της κρέμας. Δε διατίθενται κλινικά δεδομένα για μεγαλύτερη περίοδο αναμονής. Η κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης μειώνει τον μετεγχειρητικό πόνο μέχρι και 4 ώρες μετά το χειρουργικό καθαρισμό. Η κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης μειώνει τον απαιτούμενο αριθμό συνεδριών καθαρισμού για την επίτευξη καθαρού έλκους σε σύγκριση με το χειρουργικό καθαρισμό με εικονικό φάρμακο σε μορφή κρέμας. Δεν έχουν παρατηρηθεί αρνητικές επιδράσεις στην επούλωση του έλκους ή στη βακτηριακή χλωρίδα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις κλινικές μελέτες συμμετείχαν περισσότεροι από 2.300 παιδιατρικοί ασθενείς όλων των ηλικιακών ομάδων και επέδειξαν αποτελεσματικότητα στον πόνο από τη βελόνα (φλεβοκέντηση, καθετηριασμός, υποδόριος και ενδομυϊκός εμβολιασμούς, οσφυονωτιαία παρακέντηση), τη θεραπεία με λείζερ των αγγειακών βλαβών, και την απόξεση της μολυσματικής τερμίνθου. Η κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης μείωσε τον πόνο από την τοποθέτηση της βελόνας και την ένεση των εμβολίων. Η αναλγητική αποτελεσματικότητα αυξήθηκε από 15 σε 90 λεπτά εφαρμογής σε κανονικό δέρμα, αλλά επί των αγγειακών βλαβών τα 90 λεπτά δεν έδειξαν μεγαλύτερο όφελος από τα 60 λεπτά. Δεν υπήρχε κανένα όφελος από την κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης, έναντι του εικονικού φαρμάκου, κατά την κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο για τις κοινές μυρμηγκιές. Δεν μπορούσε να αποδειχθεί επαρκής αποτελεσματικότητα στην περιτομή.

Έντεκα κλινικές μελέτες σε νεογνά και βρέφη έδειξαν ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της μεθαιμοσφαιρίνης παρατηρούνται περίπου 8 ώρες μετά την επιδερμική χορήγηση κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης, δεν είναι κλινικά σημαντικές με τη συνιστώμενη δοσολογία, και επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές μετά από περίπου 12-13 ώρες. Ο σχηματισμός μεθαιμοσφαιριναιμίας σχετίζεται με το αθροιστικό ποσό της πριλοκαΐνης που απορροφάται διαδερμικά, και μπορεί συνεπώς να αυξηθεί με παρατεταμένους χρόνους εφαρμογής της κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης.

Η χρήση της κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης πριν τη χορήγηση εμβολίων για ιλαρά-παρατίτιδα-ερυθρά ή ενδομυϊκά για διφθερίτιδα-κοκκύτη-τέτανο-αδρανοποιημένο ιό της πολιομυελίτιδας-Haemophilus influenzae τύπου b ή ηπατίτιδα B δεν επηρεάζει τους μέσους τίτλους των αντισωμάτων, το ποσοστό ορομετατροπής, ή το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν προστατευτικούς ή θετικούς τίτλους αντισωμάτων μετά την ανοσοποίηση, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση, κατανομή, βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η συστηματική απορρόφηση της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης από την κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης εξαρτάται από τη δόση, την περιοχή της εφαρμογής και τον χρόνο εφαρμογής. Επιπρόσθετοι παράγοντες περιλαμβάνουν το πάχος του δέρματος (το οποίο ποικίλλει στις διάφορες περιοχές του σώματος), άλλες παθήσεις, όπως ασθένειες του δέρματος, καθώς και το ξύρισμα. Μετά την εφαρμογή σε έλκη κάτω άκρων, τα χαρακτηριστικά των ελκών μπορούν να επηρεάσουν και την απορρόφηση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από θεραπεία με λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης είναι 20-60% χαμηλότερες για την πριλοκαΐνη σε σχέση με τη λιδοκαΐνη, λόγω του μεγαλύτερου όγκου κατανομής και της ταχύτερης κάθαρσης. Η κύρια οδός αποβολής της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης είναι μέσω του ηπατικού μεταβολισμού και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Ωστόσο, ο ρυθμός μεταβολισμού και αποβολής του τοπικού αναισθητικού μετά από την τοπική εφαρμογή της κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης καθορίζονται από το ρυθμό απορρόφησης. Ως εκ τούτου, η μείωση της κάθαρσης, όπως σε ασθενείς με σοβαρά διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, έχει περιορισμένη επίδραση στις συστηματικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από μια εφάπαξ δόση κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης, και μετά από εφάπαξ δόσεις που επαναλαμβάνονται μία φορά ημερησίως για μικρό χρονικό διάστημα (έως 10 ημέρες).

Τα συμπτώματα της τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών γίνονται πιο εμφανή με την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, από 5 έως 10 μg/mL, οποιασδήποτε από τις δυο δραστικές ουσίες. Πρέπει να θεωρηθεί ότι η τοξικότητα της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης είναι αθροιστικές.

Άθικτο δέρμα

Μετά από εφαρμογή στους μηρούς ενηλίκων (60 g κρέμας/400 cm² για 3 ώρες), ο βαθμός της απορρόφησης της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης ήταν περίπου 5%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μέσος όρος 0,12 και 0,07 μg/ml) επιτεύχθηκαν 2-6 ώρες περίπου μετά την εφαρμογή της κρέμας.

Μετά την εφαρμογή στο πρόσωπο (10 g/100 cm² για 2 ώρες), η έκταση της συστηματικής απορρόφησης της κρέμας ήταν περίπου 10%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μέση τιμή 0,16 και 0,06 μg/ml) επιτεύχθηκαν μετά από 1,5-3 ώρες περίπου.

Σε μελέτες μεταμόσχευσης δέρματος μερικού πάχους σε ενήλικες η εφαρμογή της κρέμας για έως και 7 ώρες και 40 λεπτά στο μηρό ή τον βραχίονα, σε μια περιοχή έως και 1.500 cm², οδήγησε σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που δεν υπερβαίνουν τα 1,1 μg/ml λιδοκαΐνης και τα 0,2 μg/ml πριλοκαΐνης.

Βλεννογόνο γεινητικών οργάνων

Μετά την εφαρμογή 10 g κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης για 10 λεπτά στο βλεννογόνο του κόλπου, οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα (μέση τιμή 0,18 μg/ml και 0,15 μg/ml, αντίστοιχα) επιτεύχθηκαν μετά από 20-45 λεπτά.

Έλκος κάτω άκρου

Μετά από μία μόνο εφαρμογή 5 έως 10 g κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης σε έλκη κάτω άκρων σε ένα εμβαδό έως 64 cm² για 30 λεπτά, οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα (εύρος 0,05-0,25 μg/ml, μια μεμονωμένη τιμή στα 0,84 μg/ml) και πριλοκαΐνης (0,02-0,08 μg/ml) επιτεύχθηκαν εντός 1 έως 2,5 ωρών.

Μετά από ένα χρόνο εφαρμογής 24 ωρών σε έλκη κάτω άκρων σε ένα εμβαδό έως 50-100 cm², οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα (0,19-0,71 μg/ml) και πριλοκαΐνης (0,06-0,28 μg/ml) συνήθως επιτυγχάνονταν εντός 2 έως 4 ωρών.

Μετά από επανειλημμένη εφαρμογή 2-10 g κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης σε έλκη κάτω άκρων σε ένα εμβαδό έως 62 cm² για 30-60 λεπτά, 3-7 φορές την εβδομάδα, και για έως και 15 δόσεις κατά τη διάρκεια μιας περιόδου ενός μηνός, δεν υπήρχε εμφανής συσσώρευση της λιδοκαΐνης και των μεταβολιτών της monoglycinexylylidide και 2,6-ξυλιδίνη ή της πριλοκαΐνης και του μεταβολίτη της ορθο-τολουϊδίνη στο πλάσμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης, monoglycinexylylidide και 2,6-ξυλιδίνης που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα ήταν 0,41, 0,03 και 0,01 μg/ml, αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πριλοκαΐνης και ορθο-τολουϊδίνης που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα ήταν 0,08 μg/ml και 0,01 μg/ml, αντίστοιχα.

Μετά από επανειλημμένη εφαρμογή 10 g κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης σε χρόνια έλκη κάτω άκρων με μια περιοχή 62-160 cm² για 60 λεπτά μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια 10 συνεχών ημερών, η μέση μέγιστη συγκέντρωση του αθροίσματος των συγκεντρώσεων της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης στο πλάσμα ήταν 0,6 μg/ml. Η μέγιστη συγκέντρωση δεν εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς, αλλά εξαρτάται σημαντικά (p<0,01) από το μέγεθος της περιοχής του έλκους. Η αύξηση της περιοχής του έλκους κατά 1 cm² έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} του αθροίσματος των συγκεντρώσεων της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης κατά 7,2 ng/ml. Το άθροισμα των μέγιστων συγκεντρώσεων της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης στο πλάσμα είναι μικρότερο από το ένα τρίτο εκείνων που συνδέονται με τοξικές αντιδράσεις, χωρίς εμφανή συσσώρευση μετά από 10 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης σε αμφοτέρους γηριατρικούς και μη γηριατρικούς ασθενείς μετά την εφαρμογή κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης σε άθικτο δέρμα είναι πολύ χαμηλές και πολύ κάτω από δυνήτικα τοξικά επίπεδα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στο πλάσμα μετά την εφαρμογή κρέμας

λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης σε παιδιατρικούς ασθενείς διαφορετικών ηλικιών ήταν επίσης κάτω από δυνητικά τοξικά επίπεδα. Βλ. πίνακα 4.

Πίνακας 4. Συγκεντρώσεις της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης στο πλάσμα σε παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες από 0 μηνών έως 8 ετών

Ηλικία	Εφαρμοσμένη ποσότητα κρέμας	Χρόνος εφαρμογής της κρέμας στο δέρμα	Συγκεντρώσεις στο πλάσμα [ng/ml]	
			Λιδοκαΐνη	Πριλοκαΐνη
0 - 3 μήνες	1 g/10 cm ²	1 ώρα	135	107
3 - 12 μήνες	2 g/16 cm ²	4 ώρες	155	131
2 - 3 χρόνια	10 g/100 cm ²	2 ώρες	315	215
6 - 8 χρόνια	10 – 16 g/100-160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 ώρες	299	110

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες σε ζώα, η τοξικότητα που παρατηρείται μετά από τη χορήγηση υψηλών δόσεων λιδοκαΐνης ή πριλοκαΐνης, σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, δρα στο κεντρικό νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Με το συνδυασμό της λιδοκαΐνης με την πριλοκαΐνη, παρατηρούνταν μόνο αθροιστικές δράσεις, χωρίς ένδειξη συνέργειας ή απρόβλεπτης τοξικότητας. Και οι δύο δραστικές ουσίες παρουσιάζουν χαμηλή από του στόματος οξεία τοξικότητα, παρέχοντας ένα καλό περιθώριο ασφαλείας σε περίπτωση ακούσιας κατάποσης της κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης. Σε μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, ανιχνεύθηκε εμβρυοτοξική δράση της λιδοκαΐνης σε υποδόριες δόσεις 25 mg/kg σε κουνέλια και της πριλοκαΐνης ξεκινώντας από ενδομυϊκές δόσεις 100 mg/kg στους αρουραίους. Σε δόσεις χαμηλότερες του τοξικού εύρους για τη μητέρα στους αρουραίους, η λιδοκαΐνη δεν έχει καμία επίδραση στην μεταγεννητική ανάπτυξη των απογόνων. Δεν παρατηρήθηκε απομείωση της γονιμότητας των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων με τη λιδοκαΐνη ή την πριλοκαΐνη. Η λιδοκαΐνη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα μέσω απλής διάχυσης. Ο λόγος της εμβρυϊκής δόσης στη συγκέντρωση του ορού της μητέρας είναι 0,4 έως 1,3.

Κανένα τοπικό αναισθητικό δεν έδειξε ενδεχόμενη γονοτοξικότητα τόσο σε in vitro όσο και σε in vivo μελέτες γονοτοξικότητας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την καρκινογόνο δράση της λιδοκαΐνης ή της πριλοκαΐνης, σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, λόγω της ένδειξης και της διάρκειας της θεραπευτικής χρήσης αυτών των δραστικών ουσιών.

Ένας μεταβολίτης της λιδοκαΐνης, η 2,6-διμεθυλανιλίνη, και ένας μεταβολίτης της πριλοκαΐνης, η σ-τολουϊδίνη, έδειξαν στοιχεία γονοτοξικής δράσης. Οι μεταβολίτες αυτοί έδειξαν ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση σε προκλινικές τοξικολογικές μελέτες που αξιολογούν τις επιπτώσεις της χρόνιας έκθεσης. Η αξιολόγηση κινδύνου που συνέκρινε την υπολογιζόμενη μέγιστη έκθεση του ανθρώπου στην διαλείπουσα χρήση λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης, με την έκθεση που χρησιμοποιήθηκε στις προκλινικές μελέτες, έδειξε ένα ευρύ περιθώριο ασφαλείας για την κλινική χρήση.

Μελέτες τοπικής ανοχής που χρησιμοποίησαν μίγμα λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης 1:1 (w/w) ως γαλάκτωμα, κρέμα ή γέλη, έδειξαν ότι αυτά τα σκευάσματα είναι καλά ανεκτά από το άθικτο δέρμα και το δέρμα που έχει υποστεί βλάβες, καθώς και τις μεμβράνες του βλεννογόνου.

Σε μια μελέτη με ζώα, μετά από μια εφάπαξ οφθαλμική χορήγηση γαλακτώματος λιδοκαΐνης + πριλοκαΐνης 1:1 (w/w) 50 mg/g, παρατηρήθηκε έντονη ερεθιστική αντίδραση. Πρόκειται για ίδια συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού και παρόμοιας μορφής με την κρέμα λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης. Η οφθαλμική αυτή αντίδραση ενδέχεται να έχει επηρεαστεί από το υψηλό pH της σύνθεσης του γαλακτώματος (περίπου 9), αλλά ενδεχομένως μπορεί να οφείλεται εν μέρει και στην ενδεχόμενη ερεθιστικότητα των ίδιων των τοπικών αναισθητικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Macrogolglycerol hydroxystearate, carbomer, sodium hydroxide, water purified.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

Μετά το άνοιγμα: 6 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάριο αλουμινίου με βιδωτό πάμα πολυπροπυλενίου.

30g

5g

50g

1 σωληνάριο των 5g με 2 επιθέματα

1 σωληνάριο των 5g με 3 επιθέματα

5 σωληνάρια των 5g

5 σωληνάρια των 5g με 10 επιθέματα

5 σωληνάρια των 5g με 12 επιθέματα

10 σωληνάρια των 5g με 25 επιθέματα

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός >

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Άτομα που εφαρμόζουν ή αφαιρούν την κρέμα συχνά πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με την κρέμα προκειμένου να προληφθεί η ανάπτυξη υπερευαισθησίας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Nassington LTD

Ιπποκράτους 3Α Ακρόπολη, 2006, Λευκωσία, Κύπρος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ