

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Denela 25 mg/g + 25 mg/g kräm.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram kräm innehåller 25 mg lidokain och 25 mg prilokain.

Hjälpämne med känd effekt:

Ett gram kräm innehåller 19 mg makroglycerolhydroxistearat (hydrogenerad polyoxylricinolja).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Vit, mjuk kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Denela är avsedd för:

- Ytanestesi av huden i samband med:
 - nålstick och injektioner, t.ex. vid inläggning av perifer venkateter eller vid blodprovstagning eller vaccination;
 - ytliga kirurgiska ingrepp, t.ex. laserbehandling eller hårborttagning
 - hos vuxna och den pediatriiska populationen
- Ytanestesi av genitalslemhinnan, t.ex. före ytliga kirurgiska ingrepp eller före lokalbedövning hos vuxna och ungdomar ≥ 12 år.
- Ytanestesi av bensår för att underlätta mekanisk rengöring/debridering endast hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar

Information om indikationer eller användningssätt med dosering och appliceringstid finns i tabell 1 och 2.

För ytterligare vägledning om lämplig användning av produkten vid sådana åtgärder, se *Administreringsätt*.

Tabell 1 Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Indikation/ingrepp	Dosering och appliceringstid
Hud	
Mindre åtgärder, t.ex. nålstick och kirurgisk behandling av lokala skador.	2 g (ca en halv 5 g-tub) eller ca 1,5 g per 10 cm ² i 1–5 timmar ¹⁾ .
Vid åtgärder på stora hudområden som nyligen rakats, t.ex. hårborttagning med laser (patienten applicerar själv).	Rekommenderad maxdos: 60 g. Största rekommenderade hudområde: 600 cm ² under minst 1 timme och högst 5 timmar ¹⁾ .
Större dermatologiska ingrepp på sjukhus, t.ex. delhudstagning.	Cirka 1,5–2 g per 10 cm ² i 2–5 timmar ¹⁾ .
Hud på manliga könsorgan Före injektion av lokalanestetika	1 g per 10 cm ² i 15 minuter
Hud på kvinnliga könsorgan Före injektion av lokalanestetika ²⁾	1–2 g per 10 cm ² i 60 minuter
Genitalslemhinna	
Kirurgisk behandling av lokala lesioner, t.ex. borttagning av könsvärtor (<i>condylomata acuminata</i>) och före injektion av lokalanestetika.	Cirka 5–10 g kräm i 5–10 minuter ^{1) 3) 4)} .
Inför cervixskrapning	10 g kräm ska administreras i laterala fornix vaginae under 10 minuter.
Bensår	
Endast vuxna Mekanisk rengöring/debridering	Cirka 1–2 g per 10 cm ² , totalt högst 10 g på bensår ³⁾ ⁵⁾ . Appliceringstid: 30–60 minuter.

¹⁾ Efter längre appliceringstid minskar den anestetiska effekten.

²⁾ På kvinnliga genitalia ger applicering av enbart Denela under 60 eller 90 minuter inte tillräcklig anestesi för termokauterisering eller diatermi av könsvärtor.

³⁾ Plasmakoncentrationerna har inte fastställts hos patienter behandlade med doser >10 g, (se även avsnitt 5.2)

⁴⁾ För ungdomar som väger under 20 kg ska den högsta dosen Denela på genitalslemhinnan reduceras i motsvarande grad.

⁵⁾ Denela har använts för behandling av bensår upp till 15 gånger under en period på 1 till 2 månader utan försämrad effekt eller ökning av biverkningar eller förvärrade biverkningar.

Pediatrisk population

Tabell 2 Pediatriska patienter i åldern 0–11 år

Åldersgrupp	Ingrepp	Dosering och appliceringstid
	Mindre åtgärder, t.ex. nålstick och kirurgisk behandling av lokala skador.	Cirka 1 g per 10 cm ² i 1 timme (se detaljer nedan)
Nyfödda barn och spädbarn 0–2 månader ^{1) 2) 3)}		Högst 1 g och 10 cm ² i 1 timme ⁴⁾
Spädbarn 3–11 månader ^{1) 2)}		Högst 2 g och 20 cm ² i 1 timme ⁵⁾
Småbarn och barn 1–5 år		Högst 10 g och 100 cm ² i 1–5 timmar ⁶⁾

Barn 6–11 år		Högst 20 g och 200 cm ² i 1–5 timmar ⁶⁾
Barn med atopisk dermatit	Före borttagning av mollusker	Appliceringstid: 30 minuter

¹⁾ Till fullgångna nyfödda barn och spädbarn yngre än 3 månader ska endast en dos appliceras under en 24-timmarsperiod. För barn i åldern 3 månader och äldre kan högst 2 doser ges, med minst 12 timmars mellanrum, under en 24-timmarsperiod, se avsnitt 4.4 och 4.8.

²⁾ Denela ska, av säkerhetsmässiga skäl, inte användas till spädbarn under 12 månaders ålder som behandlas med methemoglobininducerande läkemedel, se avsnitt 4.4 och 4.8.

³⁾ Denela ska, av säkerhetsmässiga skäl, inte användas till prematura barn som inte uppnått 37 hela graviditetsveckor, se avsnitt 4.4.

⁴⁾ Applicering i > 1 timme har inte dokumenterats.

⁵⁾ Ingen kliniskt signifikant ökning av methemoglobinnivåerna har observerats efter appliceringstider på upp till 4 timmar på en yta om 16 cm².

⁶⁾ Efter längre appliceringstid minskar den anestetiska effekten.

Säkerhet och effekt för användning av Denela på genital hud och genitalslemhinna har inte fastställts hos barn under 12 års ålder.

Tillgängliga pediatrika data visade inte adekvat effekt vid omskärelse.

Äldre

Ingen dosreducering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Reducering av en engångsdos behövs inte hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosreducering behövs inte för patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Kutan användning.

Tubens skyddsmembran perforeras genom att locket trycks mot membranet.

Ett gram Denela som pressas ur en 30 g-tub är en cirka 3,5 cm lång sträng. Om högre noggrannhet krävs för att förhindra överdosering (d.v.s. vid doser som närmar sig de maximala för nyfödda barn eller om två applikationer behövs inom en 24-timmarsperiod), kan en spruta användas där 1 ml motsvarar 1 g.

Applicera ett tjockt lager Denela på huden, inklusive genital hud, under ett täckförband. Vid applicering på större områden, t.ex. vid delhudstagnung, ska ett elastiskt bandage läggas ovanpå täckförbandet för att krämen ska fördelas jämnt och området skyddas. Vid atopisk dermatit ska appliceringstiden reduceras.

Inget täckförband behövs när krämen används på genitalslemhinnan. Ingreppet bör påbörjas omedelbart när krämen har avlägsnats.

Vid behandling av bensår appliceras ett tjockt lager Denela under ett täckförband. Rengöring bör påbörjas omedelbart när krämen har avlägsnats.

Denela-tuben är avsedd för engångsbruk när den används på bensår. Tub med kvarvarande innehåll ska kasseras efter varje tillfälle som en patient har behandlats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist eller medfödd eller idiopatisk methemoglobinemi utvecklar lättare methemoglobinemi inducerad av den aktiva substansen. Hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist kan inte antidoten metylenblått minska halten methemoglobin och kan själv oxidera hemoglobin, varför metylenblått inte kan användas som behandling.

På grund av otillräckliga data om absorption ska lidokain/prilokain-kräm inte appliceras på öppna sår (undantaget bensår).

På grund av den potentiellt ökade absorptionen i nyrakad hud är det viktigt att följa rekommenderad dosering, hudytta och appliceringstid (se avsnitt 4.2).

Iakttta försiktighet när lidokain/prilokain-kräm appliceras på patienter med atopisk dermatit. En kortare appliceringstid på 15–30 minuter kan vara tillräckligt (se avsnitt 5.1). Längre appliceringstid än 30 minuter på patienter med atopisk dermatit kan öka förekomsten av lokala kärlreaktioner, främst rodnad på appliceringsstället och i vissa fall petekier och purpura (se avsnitt 4.8). Före avlägsnande av mollusker hos barn med atopisk dermatit rekommenderas applicering av kräm under 30 minuter.

Lidokain/prilokain-kräm ska användas med särskild försiktighet i närheten av ögonen eftersom krämen kan orsaka ögonirritation. Förlusten av skyddande reflexer kan också medföra hornhinneirritation och eventuellt skrapsår på hornhinnan. Om krämen kommer i kontakt med ögonen ska ögat omedelbart sköljas med vatten eller natriumkloridlösning och skyddas tills känslan återkommer.

Lidokain/prilokain-kräm ska inte användas på skadad trumhinna. Djurtester har visat att lidokain/prilokain-kräm har en ototoxisk effekt när det applicerats i mellanörat. Djur med intakt trumhinna har dock inte uppvisat några avvikelser när lidokain/prilokain-kräm använts i yttre hörselgången.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann kontroll och EKG-övervakning övervägas, eftersom de kardiella effekterna kan vara additiva.

Lidokain och prilokain har baktericida och antivirala egenskaper i koncentrationer över 0,5–2 %. Därför ska resultatet av intrakutana injektioner av levande vacciner monitoreras, även om en klinisk studie tyder på att immunsvaret, enligt utvärdering av lokala hudreaktioner, inte påverkas när lidokain/prilokain-kräm används inför BCG-vaccinering.

Pediatrisk population

Studier har inte kunnat visa på någon smärtlindrande effekt av lidokain/prilokain-kräm vid provtagning i hälen hos nyfödda barn.

Hos nyfödda barn/spädbarn under 3 månader ses ofta en övergående, kliniskt icke-signifikant, ökning av methemoglobinhalten i upp till 12 timmar efter applicering av Denela inom den rekommenderade doseringen.

Om den rekommenderade dosen överskrids ska patienten övervakas med avseende på systembiverkningar sekundära till methemoglobinemi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

Denela ska inte användas:

- på nyfödda barn/spädbarn upp till 12 månaders ålder som samtidigt behandlas med methemoglobininducerande läkemedel.
- på prematura nyfödda barn som inte uppnått 37 hela graviditetsveckor, eftersom de riskerar att utveckla ökade methemoglobinhalter.

Säkerhet och effekt för användning av lidokain/prilokain-kräm på genital hud och genitalslemhinna har inte fastställts hos barn yngre än 12 år.

Tillgängliga pediatrika data visar inte adekvat effekt vid omskärelse.

Hjälpämne

Makrogolglycerolhydroxistearat (hydrogenerad polyoxylricinolja).

Kan orsaka hudreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prilokain i höga doser kan öka methemoglobinnivåerna, i synnerhet när det ges samtidigt med methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin, fenobarbital). Denna lista är inte fullständig.

Om höga doser lidokain/prilokain-kräm används ska risken för additiv systemisk toxicitet beaktas för patienter som får andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika, eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Inga specifika interaktionsstudier med lidokain/prilokain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har utförts, men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

Läkemedel som minskar clearance av lidokain (t.ex. cimetidin eller betablockerare) kan orsaka potentiellt toxiska plasmakoncentrationer om lidokain ges i upprepade höga doser under längre tid.

Pediatrik population

Inga specifika interaktionsstudier på barn har utförts. Interaktionerna liknar sannolikt dem hos den vuxna populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Även om topikal applicering är förknippad med endast låg systemisk absorption, bör användning av lidokain/prilokain-kräm hos gravida kvinnor ske med försiktighet, eftersom det finns otillräcklig mängd data från användningen av lidokain/prilokain-kräm hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder dock inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Reproduktionstoxikologiska effekter har visats vid subkutan/intramuskulär administrering av höga doser av lidokain eller prilokain som är mycket högre än exponeringen vid topikal applicering (se avsnitt 5.3).

Lidokain och prilokain passerar placentabariären och kan absorberas av fostervävnaden. Det är rimligt att anta att lidokain och prilokain har använts av ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Hittills har inga specifika störningar i reproduktionsprocessen rapporterats, såsom ökad incidens missbildningar eller andra direkt eller indirekt skadliga effekter på fostret

Amning

Lidokain, och med största sannolikhet även prilokain, utsöndras i bröstmjölk, dock i så små mängder att det i allmänhet inte finns någon risk för att barnet påverkas vid terapeutiska doser. Denela kan användas under amning om det är kliniskt nödvändigt.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på nedsatt fertilitet hos hon- eller hanrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Denela har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det används i rekommenderade doser.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast observerats är biverkningar på administreringsstället (övergående lokala reaktioner på appliceringsstället), vilka rapporterades som vanliga.

Tabell över biverkningar

Förekomsten av biverkningar vid behandling med lidokain/prilokain redovisas i tabellen nedan. Tabellen baseras på biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar och/eller efter marknadsintroduktionen. Biverkningsfrekvensen anges enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och rekommenderad terminologi.

Inom varje organsystemklass redovisas biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet			Methemoglobinaemi ¹
Immunsystemet			Överkänslighet ^{1,2,3}
Ögon			Irritation i hornhinnan ¹
Hud och subkutan vävnad			Purpura ¹ , petekier ¹ (särskilt efter längre appliceringstider på barn med atopisk dermatit eller mollusker)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Brännande känsla ^{2,3} Klåda på appliceringsstället ^{2,3} Rodnad på appliceringsstället ^{1,2,3} Ödem på appliceringsstället ^{1,2,3} Värmekänsla på appliceringsstället ^{2,3} Blekhet på appliceringsstället ^{1,2,3}	Brännande känsla ¹ Irritation på appliceringsstället ³ Klåda på appliceringsstället ¹ Parestesi ² , t.ex. stickande känsla, på appliceringsstället Värmekänsla på appliceringsstället ¹	

¹ Hud

² Genitalslemhinna

³ Bensår

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad är liknande hos pediatrika patienter som hos vuxna, förutom vad gäller methemoglobinemi som är vanligare hos nyfödda barn och spädbarn i åldern 0-12 månader, ofta i samband med överdosering (se avsnitt 4.9).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av kliniskt signifikant methemoglobinemi har rapporterats. Prilokain kan i höga doser öka methemoglobinnivåerna, i synnerhet hos känsliga individer (avsnitt 4.4), vid alltför frekvent dosering hos nyfödda barn och spädbarn under 12 månaders ålder (avsnitt 4.2) och tillsammans med methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin och fenobarbital). Hänsyn bör tas till det faktum att pulsoximetervärden kan överskatta den verkliga syremättningen vid ökad methemoglobinfraktion. Vid misstänkt methemoglobinemi kan det därför vara bättre att övervaka syremättningen med CO-oximeter.

Kliniskt signifikant methemoglobinemi ska behandlas med långsam intravenös injektion av metylenblått (se även avsnitt 4.4).

Om andra symtom på systemisk toxicitet uppträder förväntas symtombilden vara likartad den som följer efter administrering av lokalanestetika via andra administreringsvägar. Lokalanestetisk toxicitet visar sig som symtom på excitation av nervsystemet och, i allvarliga fall, centralnervös och kardiovaskulär depression.

Allvarliga neurologiska symtom (kramper, CNS-depression) kräver symtomatisk behandling såsom understödd andning och kramplösande läkemedel. Cirkulatoriska symtom behandlas enligt rekommendationer för återupplivning.

Eftersom absorptionshastigheten i intakt hud är låg ska patienter som visar tecken på toxicitet stå under observation i flera timmar efter akutbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amider, ATC-kod: N01B B20

Verkningsmekanism

Lidokain/prilokain-kräm ger hudanestesi genom frisättning av lidokain och prilokain från krämen in i epidermis och dermis och närliggande smärtreceptorer och nervändar.

Lidokain och prilokain är lokalanestetika av amidtyp. Båda stabiliserar nervmembranet genom att hämma den jontransport som krävs för initiering och överföring av impulser, varvid lokal anestesi uppnås. Graden av anestesi är beroende av appliceringstid och dos.

Farmakodynamisk effekt och klinisk effekt och säkerhet

Hud

Lidokain/prilokain-kräm appliceras på intakt hud under täckförband. Tillförlitlig anestesi av intakt hud uppnås inom 1 till 2 timmar, beroende på appliceringsmetod. Den lokalanestetiska effekten förbättras vid längre appliceringstid från 1 till 2 timmar på de flesta ställen på kroppen, med undantag av hud i

ansiktet och på manliga genitalia. Maximal lokalanestetisk effekt uppnås efter 30–60 minuters applicering på panna och kinder tack vare den tunna ansiktshuden och höga genomblödningen av vävnaderna. På motsvarande sätt uppnås lokalanestesi på manliga genitalia efter 15 minuter. Efter applicering av lidokain/prilokain-kräm i 1-2 timmar kvarstår den anestetiska effekten i minst 2 timmar efter att täckförbandet tagits bort, dock ej i ansiktet där varaktigheten är kortare. Lidokain/prilokain-kräm har samma effekt och tillslagstid oavsett graden av hudpigmentering (hudtyp I till VI).

I kliniska studier av lidokain/prilokain-kräm på intakt hud sågs inga skillnader avseende säkerhet eller effekt (inklusive tid till anestesi) mellan geriatriska patienter (65–96 år) och yngre patienter.

Lidokain/prilokain-kräm ger upphov till en bifasisk vaskulär respons i form av en initial vasokonstriktion som följs av vasodilatation på appliceringsstället (se avsnitt 4.8). Oavsett vaskulär respons underlättar lidokain/prilokain-kräm nålstick jämfört med placebokrämen. Hos patienter med atopisk dermatit ses en liknande men mer kortvarig vaskulär reaktion. Hudrodnad ses efter 30–60 minuter, vilket visar på en snabbare absorption i huden (se avsnitt 4.4). Lidokain/prilokain-kräm kan orsaka en övergående förtjockning av huden, delvis orsakad av ökad vätskemängd i huden under täckförbandet. Hudtjockleken minskar under loppet av 15 minuters luftexponering.

Hudanestesins djup ökar med appliceringstiden. Hos 90 % av patienterna är anestesi tillräcklig för användning av biopsistans (4 mm i diameter) till 2 mm djup efter 60 minuter och 3 mm efter 120 minuter med Denela-behandling.

Användning av lidokain/prilokain-kräm inför injektion av vaccin mot mässling-påssjuka-röda hud eller intramuskulärt difteri-kikhosta-stelkramp-inaktiverat poliovirus-*Haemophilus influenzae b*-vaccin eller hepatit B-vaccin påverkar inte genomsnittlig antikroppstitr, serokonversionshastighet eller andelen patienter som uppnådde skyddande eller positiva antikroppstitrar efter immunisering, vid jämförelse med placebobehandlade patienter.

Genitalslemhinna

Absorptionen från genitalslemhinnan sker snabbare och tiden till anestesi är kortare än efter applicering på huden.

Efter 5-10 minuters applicering av lidokain/prilokain-kräm på kvinnlig genitalslemhinna var den genomsnittliga varaktigheten av en effektiv analgesi vid behandling med argonlaser, som ger en vass, stickande smärta, 15-20 minuter (med individuella variationer från 5 till 45 minuter).

Bensår

Tillförlitlig anestesi inför rengöring av bensår uppnås hos de flesta patienter efter 30 minuters applicering. En appliceringstid på 60 minuter kan förbättra anestesi ytterligare. Rengöringen bör påbörjas inom 10 minuter efter att krämen avlägsnats. Kliniska data vid längre väntetider saknas. Lidokain/prilokain-kräm reducerar den postoperativa smärtan i upp till 4 timmar efter rengöringen. Den minskar också antalet rengöringstillfällen som krävs för att få ett rent bensår jämfört med vid rengöring med placebokrämen. Inga negativa effekter på sårhäkning eller bakterieflora har observerats.

Pediatrisk population

De kliniska studierna omfattade mer än 2 300 pediatriska patienter i alla åldersgrupper och visade effekt vid nålsmärta (venpunktion, kanylering, s.c. och i.m. vaccinationer, lumbalpunktion), laserbehandling av kärlskador och skrapning av molluscum contagiosum. Lidokain/prilokain-kräm minskade smärtan vid både nål införing och injektion av vacciner. Den analgetiska effekten ökade från 15 till 90 minuters applicering på normal hud, men på kärlskador gav 90 minuter ingen fördel jämfört med 60 minuter. Det fanns ingen fördel med lidokain/prilokain-kräm jämfört med placebo vid kryoterapi med flytande kväve av vanliga vårtor. Ingen adekvat effekt vid omskärelse kunde visas.

Elva kliniska studier på nyfödda barn och spädbarn visade att den högsta methemoglobin-koncentrationen uppnåddes cirka 8 timmar efter epikutan administrering av lidokain/prilokain-kräm, att den är kliniskt betydelselös vid rekommenderad dosering och att den återgår till normalvärdet efter

cirka 12-13 timmar. Methemoglobinbildningen är kopplad till den totala mängd prilokain som absorberas perkutant och kan därför öka vid applicering av lidokain/prilokain-kräm under lång tid.

Användning av lidokain/prilokain-kräm före mässling-påssjuka-röda hund-vaccin eller intramuskulärt difteri-kikhosta-stelkramp-inaktiverat poliovirus-*Haemophilus influenzae b*-vaccin eller hepatit B-vaccin påverkade inte genomsnittliga antikroppstitrar, serokonversionshastighet eller andelen patienter som fick skyddande eller positiva antikroppstitrar efter immuniseringen, jämfört med patienterna som behandlades med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution, metabolism och eliminering

Den systemiska absorptionen av lidokain och prilokain från lidokain/prilokain-kräm beror på dosen, behandlad hudyta och appliceringstid. Ytterligare faktorer inkluderar hudens tjocklek (varierar mellan olika kroppsytor) och hudens kondition i övrigt såsom hudsjukdomar och rakning. Vid applicering på bensår kan även sårets egenskaper påverka absorptionen. Plasmakoncentrationen efter behandling med lidokain/prilokain-kräm är 20–60 % lägre för prilokain än för lidokain på grund av större distributionsvolym och snabbare clearance. Den viktigaste elimineringsvägen för lidokain och prilokain är via metabolism i levern och metaboliterna utsöndras via njurarna. Hastigheten för metabolism och eliminering av lokalanestetika efter topikal applicering av lidokain/prilokain-kräm regleras av absorptionshastigheten. Reducerad clearance, som hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, har därför begränsad effekt på den systemiska plasmakoncentrationen efter en engångsdos lidokain/prilokain-kräm och efter engångsdoser som upprepas en gång dagligen under kort tid (upp till 10 dagar).

När plasmakoncentrationen ökar från 5 till 10 µg/ml observeras också fler symtom på toxicitet för båda de aktiva substanserna. Den toxiska effekten av lidokain och prilokain är sannolikt additiv.

Intakt hud

Efter applicering på låret på vuxna (60 g kräm/400 cm² under 3 timmar) var absorptionen cirka 5 % för lidokain och prilokain. Maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 0,12 och 0,07 µg/ml) uppnåddes cirka 2-6 timmar efter appliceringen.

Efter applicering i ansiktet (10 g/100 cm² i 2 timmar) var den systemiska absorptionen cirka 10 %. Maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 0,16 och 0,07 µg/ml) uppnåddes cirka 1,5-3 timmar efter appliceringen.

I studier av delhudstagning hos vuxna resulterade applicering i upp till 7 timmar och 40 minuter på låret eller överarmen på ett område på upp till 1 500 cm² i maximala plasmakoncentrationer som inte översteg 1,1 µg/ml av lidokain och 0,2 µg/ml av prilokain.

Genitalslemhinna

Efter applicering av 10 g lidokain/prilokain-kräm under 10 minuter på vaginalslemhinna uppmättes maximala plasmakoncentrationer av lidokain och prilokain (i genomsnitt 0,18 µg/ml respektive 0,15 µg/ml) efter 20-45 minuter.

Bensår

Efter engångsapplicering av 5-10 g lidokain/prilokain-kräm på bensår på ett område upp till 64 cm² i 30 minuter uppnåddes maximal plasmakoncentration av lidokain (0,05-0,25 µg/ml med ett enstaka värde på 0,84 µg/ml) och prilokain (0,02-0,08 µg/ml) inom 1-2,5 timmar.

Efter 24 timmars applicering på bensår på en yta upp till 50-100 cm², uppnåddes i regel maximal plasmakoncentration av lidokain (0,19-0,71 µg/ml) och prilokain (0,06-0,28 µg/ml) inom 2-4 timmar.

Efter upprepad applicering av 2-10 g lidokain/prilokain-kräm på bensår på ett område upp till 62 cm² under 30-60 minuter 3-7 gånger per vecka i upp till 15 doser under en månads tid, sågs ingen

ackumulering i plasma av lidokain och dess metaboliter monoglycinylidid och 2,6-xyloidin eller av prilokain och dess metabolit orto-toluidin. Maximala observerade plasmakoncentrationer av lidokain, monoglycinylidid och 2,6-xyloidin var 0,41 µg/ml, 0,03 µg/ml respektive 0,01 µg/ml. Maximala observerade plasmakoncentrationer av prilokain och orto-toluidin var 0,08 µg/ml respektive 0,01 µg/ml.

Efter upprepade appliceringar av 10 g lidokain/prilokain-kräm på kroniska bensår på en yta på 62-160 cm² under 60 minuter en gång dagligen i 10 dagar i följd, var genomsnittlig maximal plasmakoncentration för lidokain och prilokain sammantaget 0,6 µg/ml. Maximal koncentration är inte relaterad till patientens ålder utan har ett signifikant ($p < 0,01$) samband med bensårets storlek. En ökning av sårområdet med 1 cm² ökade C_{max} för lidokain- och prilokainkoncentrationen sammantaget med 7,2 ng/ml. Summan av de maximala plasma-koncentrationerna för lidokain och prilokain är mindre än 1/3 av den koncentration som är förknippad med toxiska reaktioner, utan uppenbar ackumulering under 10 dagar.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Plasmakoncentrationen av lidokain och prilokain hos såväl geriatriska som icke-geriatriska patienter efter applicering av lidokain/prilokain-kräm på intakt hud är mycket låg och ligger betydligt under potentiellt toxiska nivåer.

Pediatrisk population

De maximala plasmakoncentrationerna av lidokain och prilokain efter applicering av lidokain/prilokain-kräm hos pediatriska patienter i olika åldrar låg också under potentiellt toxiska nivåer. Se tabell 4.

Tabell 4. Plasmakoncentrationer av lidokain och prilokain i pediatriska åldersgrupper från 0 månader till 8 år

Ålder	Applicerad mängd kräm	Appliceringstid för kräm på huden	Plasmakoncentration [ng/ml]	
			Lidokain	Prilokain
0-3 månader	1 g/10 cm ²	1 timme	135	107
3-12 månader	2 g/16 cm ²	4 timmar	155	131
2-3 år	10 g/100 cm ²	2 timmar	315	215
6-8 år	10-16 g/100-160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 timmar	299	110

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier var de toxiska reaktioner som observerades efter höga doser av antingen lidokain eller prilokain, ensamt eller i kombination, effekter på centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. När lidokain och prilokain kombinerades sågs endast additiva effekter, utan någon indikation på synergi eller oväntad toxicitet. Båda de aktiva substanserna visades ha låg oral akut toxicitet, vilket ger en god säkerhetsmarginal om de oavsiktligt skulle sväljas. I studier avseende reproduktionstoxicitet detekterades embryotoxiska eller fetotoxiska effekter av lidokain vid doser på 25 mg/kg s.c. hos kanin och för prilokain började dessa effekter vid doser på 100 mg/kg i.m. hos råtta. Vid doser under det maternella toxiska dosområdet hos råtta har lidokain ingen effekt på postnatal utveckling hos avkomman. Ingen nedsatt fertilitet hos han- eller honråttor observerades, varken med lidokain eller med prilokain. Lidokain passerar placentabarriären genom enkel diffusion. Kvoten mellan den embryofetala dosen och den maternella serumkoncentrationen är 0,4 till 1,3.

Vid tester av gentoxicitet visade ingen av substanserna någon gentoxisk potential, varken *in vitro* eller *in vivo*. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts på varken lidokain eller prilokain, enbart eller i kombination, på grund av indikationen och behandlingstiden för dessa aktiva substanser.

En metabolit av lidokain, 2,6-dimetylanilin, och en metabolit av prilokain, orto-toluidin, har uppvisat gentoxisk aktivitet. Dessa metaboliter har visat sig ha karcinogen potential i prekliniska toxikologistudier där man undersökte långtidsexponering. Riskbedömningar där man jämförde beräknad maximal exponering hos människa vid intermittent användning av lidokain och prilokain, med den exponering som använts i prekliniska studier, visar på en god säkerhetsmarginal vid klinisk användning.

Studier av lokal tolerans med en blandning av lidokain och prilokain i förhållandet 1:1 som emulsion, kräm eller gel, visade att dessa beredningsformer tolereras väl på intakt och skadad hud och slemhinnor.

En markant irritationsreaktion sågs i en djurstudie efter en enstaka administrering i ögat av 50 mg/g lidokain + prilokain 1:1 (w/w) som emulsion. Detta är samma koncentration av lokalanestetika och liknande beredningsform som Denela. Ögonreaktionen kan ha påverkats av emulsionens höga pH-värde (omkring 9), men är sannolikt också delvis ett resultat av den irriterande potentialen hos de lokalanestetiska substanserna i sig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolhydroxistearat (hydrogenerad polyoxylricinolja)
Karbomer (974P)
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnande av tuben: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Mjuk vit aluminiumtub, invändigt belagd med epoxyhartsbaserad lack, försluten med ett polypropenlock.

5 g förpackningar:

- 5x5 g tuber med 12 täckförband -även benämnd "förmedicineringsförpackning".
- 5 g tub med 2 täckförband
- 5 g tub

30 g förpackningar:

- 30 g tub med träspatel

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Personer som ofta applicerar eller avlägsnar kräm ska undvika kontakt med krämen för att förhindra utveckling av överkänslighet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50703

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-06-26

Datum för den senaste förnyelsen: 2018-04-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-16