

20. september 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nulbia, creme**

**0. D.SP.NR.**

29684

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nulbia

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram creme indeholder 25 mg lidocain og 25 mg prilocain.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 19 mg pr. 1 g creme.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Creme

Nulbia er en hvid, blød creme.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nulbia er indiceret til:

* Overfladeanæstesi af huden i forbindelse med:
* indstik af kanyler, f.eks. venekatetre eller blodprøvetagning,
* overfladekirurgi,

hos den voksne og den pædiatriske population.

* Overfladeanæstesi af genitalslimhinder, f.eks. før overfladiske kirurgiske indgreb eller infiltrationsanæstesi hos voksne og unge ≥ 12 år.
* Overfladeanæstesi af bensår for at lette mekanisk rensning/debridering, kun hos voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Administration af Nulbia på genitalslimhinder, genital hud eller bensår bør kun udføres af sundhedspersonale.

**Dosering**

Voksne og unge

Detaljerne vedrørende dosering og applikationstid for de enkelte indikationer eller procedurer er anført i tabel 1 og 2.

For yderligere information om den korrekte anvendelse af lægemidlet ved sådanne procedurer, se under **Administration***.*

Tabel 1. Voksne og unge i alderen 12 år og derover

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation/procedure** | **Dosering og applikationstid** |
| **Hud** |  |
| Mindre indgreb, f.eks. indstik af kanyler og kirurgisk behandling af afgrænsede læsioner. | 2 g (cirka halvdelen af en tube med 5 g) eller cirka 1,5 g/10 cm2 i 1 til 5 timer1) |
| Dermale procedurer på store kropsarealer med nybarberet hud, f.eks. hårfjernelse med laser (selvanvendelse af patient) | Maksimalt anbefalet dosis: 60 g.  Maksimalt anbefalet behandlingsareal: 600 cm2 i mindst 1 time og højst 5 timer1). |
| Dermale kirurgiske procedurer på større arealer i hospitalsregi, f.eks. delhudstransplantationer. | Cirka 1,5-2 g/10 cm2 i 2 til 5 timer1). |
| Hud på mandlige kønsorganer  Inden injektion af lokalanæstetika  Hud på kvindelige kønsorganer  Inden injektion af lokalanæstetika2) | 1 g/10 cm2 i 15 minutter  1-2 g/10 cm2 i 60 minutter |
| **Genitalslimhinder** |  |
| Kirurgisk behandling af afgrænsede læsioner, f.eks. fjernelse af kønsvorter (condylomata acuminata) og inden injektion af lokalanæstetika. | Cirka 5-10 g creme i 5-10 minutter1)3)4). |
| Inden cervikal curettage | 10 g creme administreres i laterale fornix vaginae i 10 minutter. |
| **Bensår** |  |
| Kun voksne  Mekanisk rensning/debridering | Cirka 1-2 g/10 cm2, dog højst 10 g i alt på bensåret/bensårene3) 5).  Applikationstid: 30-60 minutter |

1) Efter længere applikationstid nedsættes anæstesivirkningen.

2) På huden af kvindelige kønsorganer giver påføring af Nulbia alene i 60 eller 90 minutter ikke tilstrækkelig anæstesi til termokauterisation eller diatermi af kønsvorter.

3) Plasmakoncentrationerne er ikke fastlagt hos patienter, der bliver behandlet med doser >10 g (se også pkt. 5.2).

4) Hos unge, der vejer under 20 kg, skal den maksimale dosis af Nulbia på genitalslimhinder reduceres proportionelt.

5) Nulbiahar været anvendt til behandling af bensår op til 15 gange over en periode på 1 til 2 måneder uden nedsat virkning eller øget frekvens eller alvorlighedsgrad af bivirkninger.

Pædiatrisk population

Tabel 2. Pædiatriske patienter 0-11 år

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Aldersgruppe | Procedure | Dosering og applikationstid |
|  | Mindre indgreb, f.eks. indstik af kanyler og kirurgisk behandling af afgrænsede læsioner. | Cirka 1 g/10 cm2 i en time (se yderligere oplysninger nedenfor) |
| Nyfødte og spædbørn i alderen 0-2 måneder1)2)3) |  | Op til 1 g og 10 cm2 i en time4) |
| Spædbørn i alderen 3-11 måneder1)2) |  | Op til 2 g og 20 cm2 i en time5) |
| Småbørn og børn i alderen 1-5 år |  | Op til 10 g og 100 cm2 i 1-5 timer6) |
| Børn i alderen 6-11 år |  | Op til 20 g og 200 cm2 i 1-5 timer6) |
| Pædiatriske patienter med atopisk dermatit | Inden fjernelse af molluskler | Applikationstid: 30 minutter |

1) Hos nyfødte og spædbørn under 3 måneder bør der kun gives en enkelt dosis i løbet af en 24-timers periode. For børn i alderen 3 måneder og derover bør der maksimalt gives 2 doser med mindst 12 timers mellemrum i løbet af et døgn, se pkt. 4.4 og 4.8.

2) På grund af sikkerhedsvurderinger bør Nulbia ikke anvendes hos spædbørn under 12 måneder, der får behandling med methæmoglobin-inducerende midler, se pkt. 4.4 og 4.8.

3) På grund af sikkerhedsvurderinger bør Nulbia bør ikke anvendes hos præmature spædbørn født før 37. svangerskabsuge, se pkt. 4.4.

4) Applikationtid > 1 time er ikke dokumenteret.

5) Der er ikke set klinisk signifikant stigning i methæmoglobinniveauet efter en applikationstid på op til 4 timer på 16 cm2.

6) Efter længere applikationstid nedsættes anæstesieffekten.

Sikkerhed og virkning ved brug af Nulbia på genitalhud og genitalslimhinder er ikke klarlagt hos børn under 12 år.

Tilgængelige pædiatriske data viser ikke tilstrækkelig virkning ved omskæring.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Leverinsufficiens

Det er ikke nødvendigt at reducere en enkelt dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nyreinsufficiens

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**Administration**

Til kutan anvendelse

Beskyttelsesmembranen på tuben perforeres ved at sætte hætten på.

For at få ét gram Nulbia fra en tube indeholdende 30 g skal der trykkes cirka 3,5 cm creme ud af tuben. Hvis der er brug for meget nøjagtig dosering for at forebygge overdosering (dvs. ved doser, der nærmer sig den maksimale dosis hos nyfødte, eller hvis der er behov for to appliceringer over en 24-timers periode), kan der anvendes en sprøjte, idet 1 ml = 1 g.

Påfør et tykt lag Nulbia på huden, inklusive genitalhud, under en okklusionsforbinding. Ved påføring på større områder, f.eks. i forbindelse med delhudstransplantationer, anlægges en elastisk bandage oven på okklusionsforbindingen for at få en jævn fordeling af cremen og beskytte området. Applikationstiden skal reduceret ved atopisk dermatit.

Ved procedurer relateret til genitalslimhinder skal der ikke anvendes okklusionsforbinding. Proceduren skal påbegyndes umiddelbart efter fjernelse af cremen.

Ved procedurer relateret til bensår påføres et tykt lag Nulbia under en okklusions­forbinding.

Sårrensningen bør påbegyndes umiddelbart efter fjernelse af cremen.

Når Nulbia bruges til bensår, er en tube beregnet til engangsbrug: Bortskaf tuben og eventuelt overskydende indhold efter hver behandling af en patient.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for lidocain og/eller prilocain eller lokalanæstetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel eller med arvelig eller idiopatisk methæmoglobinæmi er mere følsomme for tegn på methæmoglobinæmi induceret af den aktive substans. Hos patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel er antidoten methylthioniniumchlorid (methylenblåt) ikke effektiv til reduktion af methæmoglobin og kan i sig selv ilte hæmoglobin. Methylthioniniumchlorid kan derfor ikke anvendes som antidot.

Da der er utilstrækkelige data vedrørende absorption, bør Nulbia ikke appliceres på åbne sår (med undtagelse af bensår).

På grund af potentielt øget absorption fra nybarberet hud er det vigtigt at følge anbefalingerne vedrørende dosering, applikationsområde og -tid (se pkt. 4.2).

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af Nulbia hos patienter med atopisk dermatit. En kortere applikationstid på 15-30 minutter kan være tilstrækkelig (se pkt. 5.1). Applikationstider over 30 minutter hos patienter med atopisk dermatit kan resultere i en øget forekomst af lokale vaskulære reaktioner, især rødme på administrationsstedet og i visse tilfælde petekkier og purpura (se pkt. 4.8). Det anbefales at påføre cremen 30 minutter inden fjernelse af molluskler hos børn med atopisk dermatit.

Ved påføring i øjenregionen skal Nulbia anvendes med særlig forsigtighed, da det kan medføre øjenirritation. Desuden kan tab af beskyttende reflekser resultere i hornhindeirritation og potentiel abrasion. Hvis cremen kommer i kontakt med øjnene, skal øjnene omgående skylles med vand eller natriumchloridopløsning og beskyttes, indtil følelsen vender tilbage.

Nulbia bør ikke appliceres på en svækket trommehinde. Dyreforsøg har vist, at Nulbia har en ototoksisk virkning ved administration i mellemøret. Dyr med intakt trommehinde udviste dog ingen abnormitet, når Nulbia blev appliceret i den ydre ørekanal.

Patienter i behandling med klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron) skal monitoreres nøje, og EKG- monitorering bør overvejes, idet de kardielle virkninger kan være additive.

Lidocain og prilocain har bakteriedræbende og antivirale egenskaber i koncentrationer over 0,5-2 %. Derfor skal resultaterne af intrakutane injektioner af levende vacciner overvåges, selvom et klinisk studie tyder på, at immuniseringsresponset (bedømt ud fra lokal hævelse) ikke påvirkes, når Nulbia anvendes inden BCG-vaccinationer.

Nulbia indeholder polyoxyleret, hydrogeneret ricinusolie, som kan forårsage hudreaktioner.

Pædiatrisk population

Det har ikke været muligt at påvise effekt af Nulbia i forbindelse med hælstik hos nyfødte.

Hos nyfødte/spædbørn under 3 måneder ses der ofte en forbigående, ikke klinisk signifikant stigning i methæmoglobinniveauerne i op til 12 timer efter applikation af Nulbia inden for den anbefalede dosering.

Hvis den anbefalede dosis overskrides, skal patienten monitoreres for systemiske bivirkninger sekundært til methæmoglobinæmi (se pkt. 4.2, 4.8 og 4.9).

Nulbia bør ikke anvendes:

* + Hos nyfødte/spædbørn under 12 måneder, der får samtidig behandling med methæmoglobininducerende midler.
  + Hos for tidligt fødte spædbørn med en gestationsalder under 37 uger, da der vil være en risiko for udvikling af forhøjet methæmoglobinniveau.

Sikkerhed og virkning ved brug af Nulbia på genitalhud og genitalslimhinder er ikke klarlagt hos børn under 12 år.

Tilgængelige pædiatriske data viser ikke tilstrækkelig virkning ved omskæring.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Prilocain i høje doser kan forårsage en stigning i methæmoglobinniveau, især i kombination med methæmoglobininducerende lægemidler (f.eks. sulfonamider, nitrofurantoin, phenytoin, phenobarbital). Listen kan ikke betragtes som værende fuldstændig.

Ved brug af høje doser af Nulbia skal der tages højde for risikoen for yderligere systemisk toksicitet hos patienter, der får andre lokalanæstetika eller lægemidler, der er strukturelt beslægtet med lokalanæstetika, idet de toksiske virkninger er additive.

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med lidocain/prilocain og klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron), men det tilrådes at udvise forsigtighed (se også pkt. 4.4).

Lægemidler, der reducerer lidocain-clearance (f.eks. cimetidin eller betablokkere), kan forårsage potentielt toksiske plasmakoncentrationer, når lidocain gives i gentagne høje doser i en længere periode.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier hos børn. Interaktionerne er sandsynligvis de samme som for voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist nedsat fertilitet hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

Graviditet

Selv om lokal applikation kun er forbundet med lav systemisk absorption, skal Nulbia anvendes med forsigtighed hos gravide kvinder, da der ikke er tilstrækkelige data vedrørende brug af Nulbia hos gravide kvinder. Dyrestudier viser imidlertid ingen direkte eller indirekte negative virkninger på graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Reproduktionstoksicitet har været påvist ved subkutan/intramuskulær administration af høje lidocain- eller prilocaindoser, som overstiger eksponeringen efter lokal applikation meget (se pkt. 5.3).

Lidocain og prilocain krydser placentabarrieren og kan blive absorberet i føtale væv. Det må med rimelighed formodes, at lidocain og prilocain er blevet anvendt hos et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fertile alder. Der er til dato ikke rapporteret om specifikke forstyrrelser i reproduktionsprocessen, f.eks. øget forekomst af misdannelser eller andre direkte eller indirekte skadelige virkninger på fostret.

Amning

Lidocain og højst sandsynligt også prilocain udskilles i human mælk, men i så små mængder, at der generelt ikke er nogen risiko for, at barnet bliver påvirket ved terapeutiske dosisniveauer.

Nulbia kan anvendes i ammeperioden ved klinisk behov.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Nulbia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, når det bruges i de anbefalede doser.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger er relateret til virkninger på administrationsstedet (forbigående lokale reaktioner på administrationsstedet), som er indberettet med hyppigheden almindelig.

Tabeloversigt over bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger, der er forbundet med behandling med Nulbia, er angivet i nedenstående tabel.

Tabellen er baseret på bivirkninger, der er indrapporteret under kliniske forsøg og/eller efter markedsføringen. Bivirkningshyppigheden er angivet sammen med MedDRA systemorganklasse og foretrukne term.

Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne angivet efter følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig (>1/10), almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden. (<1/10.000). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighedsgrad.

Tabel 3. Bivirkninger

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| Blod og lymfesystem |  |  | Methæmoglobinæmi1 |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed1, 2 3 |
| Øjne |  |  | Hornhindeirritation1 |
| Hud og subkutane væv |  |  | Purpura1, Petekkier1 (særligt efter længere applikationstider hos børn med atopisk dermatit eller mollusca contagiosa) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Brændende fornemmelse2, 3  Pruritus på administrationsstedet2, 3  Erythema på administrationsstedet1, 2, 3  Ødem på administrationsstedet1, 2, 3  Varme på administrationsstedet2, 3  Bleghed på administrationsstedet1, 2, 3 | Brændende fornemmelse1  Irritation på administrationsstedet3  Pruritus på administrationsstedet1  Paræstesi, såsom snurrende fornem-melse, på administra-tionsstedet2  Varme på administrationsstedet1 |  |

1 Hud

2 Genitalslimhinder

3 Bensår

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger er sammenlignelige i den pædiatriske og den voksne gruppe, med undtagelse af methæmoglobinæmi, der ses hyppigere hos nyfødte og spædbørn i alderen 0 til 12 måneder, ofte i forbindelse med overdosering (se pkt. 4.9).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af klinisk signifikant methæmoglobinæmi. Prilocain i høje doser kan forårsage en stigning i methæmoglobinniveauet, især hos følsomme patienter (pkt. 4.4), ved for hyppig dosering hos nyfødte og spædbørn under 12 måneder (pkt. 4.2) og i forbindelse med methæmoglobin-inducerende lægemidler (f.eks. sulfonamider, nitrofurantoin, phenytoin, phenobarbital). Der skal tages højde for, at pulsoximeterværdier kan overestimere den reelle iltmætning i tilfælde af øget methæmoglobinfraktion. Ved mistanke om methæmoglobinæmi kan det derfor være mere nyttigt at monitorere iltmætningen ved co-oximetri.

Klinisk signifikant methæmoglobinæmi skal behandles med langsom intravenøs injektion af methylthioniniumchlorid (se pkt. 4.4).

Skulle der opstå andre symptomer på systemisk toksicitet, forventes tegnene at være af samme natur som dem, der optræder efter administration af lokalanæstetika via andre administrationsveje. Toksicitet af lokalanæstetika viser sig ved symptomer på excitation af nervesystemet og i alvorlige tilfælde CNS-depression og kardiovaskulær depression. Alvorlige neurologiske symptomer (krampeanfald, CNS-depression) skal behandles symptomatisk ved respiratorisk støtte og administration af antikonvulsiva. Kredsløbssymptomer behandles i overensstemmelse med anbefalingerne for genoplivning.

Da absorptionshastigheden fra intakt hud er langsom, skal patienter, der udviser tegn på toksicitet, holdes under observation i adskillige timer efter førstehjælpsbehandling.

**4.10 Udlevering**

HF

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 01 BB 20. Lokalanæstetika, amider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

**Virkningsmekanisme**

Nulbia fremkalder dermal anæstesi via frigivelse af lidocain og prilocain fra cremen til de epidermale og dermale hudlag og tæt på de dermale smertereceptorer og nerveender.

Lidocain og prilocain er lokalanæstetika af amidtypen. Begge stoffer stabiliserer neuronale membraner ved at hæmme de ionstrømme, som er nødvendige for initiering og overledning af impulser, hvorved de fremkalder lokal anæstesi. Anæstesikvaliteten afhænger af applikationstid og dosis.

Hud

Nulbia appliceres på intakt hud under en okklusionsforbinding. Det kræver 1 til 2 timer at opnå pålidelig anæstesi af intakt hud, afhængigt af proceduren. Den lokalanæstetiske virkning øges med længere applikationstider fra 1 til 2 timer for de fleste kropsdele med undtagelse af huden i ansigt og på mandlige kønsorganer. I panden og på kinderne nås den maksimale lokalanæstetiske virkning efter 30-60 minutter, idet huden er tynd, og der er en høj blodgennemstrømning i vævet. Tilsvarende opnås der lokalanæstesi på mandlige kønsorganer efter 15 minutter. Anæstesivarigheden efter applikation af Nulbia i 1 til 2 timer er mindst 2 timer efter fjernelse af forbindingen, undtagen i ansigtet, hvor varigheden er kortere. Nulbia har samme effekt og fremkalder anæstesi efter samme tidsrum på lyst og mørkt pigmenteret hud (hudtype I til VI).

I kliniske studier med lidocain/prilocaincreme på intakt hud blev der ikke set nogen forskelle i sikkerheden eller virkningen (herunder tid til indsættelse af anæstesi) hos geriatriske patienter (i alderen 65 til 96 år) og yngre patienter.

Lidocain/prilocaincreme fremkalder et bifasisk vaskulært respons, der omfatter indledende vasokonstriktion efterfulgt af vasodilatation på administrationsstedet (se pkt. 4.8). Uafhængigt af det vaskulære respons letter lidocain/prilocaincreme kanyleproceduren sammenlignet med placebocreme. Hos patienter med atopisk dermatit indtrådte der en lignende, men kortere vaskulær reaktion med forekomst af erytem efter 30-60 minutter, hvilket tyder på hurtigere absorption via huden (se pkt. 4.4). Fortykkelsen aftager i løbet af 15 minutters luftning.

Dybden af kutan anæstesi øges i takt med applikationstiden. Hos 90 % af patienterne er anæstesien tilstrækkelig til udtagelse af en biopsi (4 mm i diameter) i en dybde på 2 mm 60 minutter efter applikation af Nulbia og i en dybde på 3 mm efter 120 minutter.

Brug af lidocain/prilocaincreme inden MFR-vaccine eller intramuskulær difteri-pertussis-tetanus-inaktiveret poliovirus-Hæmophilus *influenzae* type b-vaccine eller Hepatitis B-vaccine påvirker ikke de gennemsnitlige antistoftitre eller serokonversionshastigheder eller andelen af patienter, der opnår beskyttende eller positive antistoftitre efter immunisering sammenlignet med placebobehandlede patienter.

Genitalslimhinder

Absorptionen fra genitalslimhinder er hurtigere, og indsættelsestiden kortere end efter administration på huden.

5-10 minutter efter applikation af lidocain/prilocaincreme på kvindelige genitalslimhinder var den gennemsnitlige varighed af effektiv analgesi over for argonlaserstimuli (skarp, prikkende smerte) 15-20 minutter (individuelle variationer i intervallet 5-45 minutter).

Bensår

Der opnås pålidelig anæstesi til rensning af bensår efter en applikationstid på 30 minutter hos de fleste patienter. En applikationstid på 60 minutter kan eventuelt forbedre anæstesien yderligere. Rensningsproceduren bør påbegyndes senest 10 minutter efter fjernelse af cremen. Der foreligger ingen data for senere påbegyndelse. Lidocain/prilocaincreme reducerer postoperative smerter i op til 4 timer efter debridering. Lidocain/prilocaincreme reducerer antallet af påkrævede rensningsseancer for at opnå et rent sår sammenlignet med debridering med placebocreme. Der er ikke set nogen negative virkninger på sårheling eller bakterieflora.

Pædiatrisk population

Kliniske studier med mere end 2.300 pædiatriske patienter i alle aldersgrupper har vist virkning mod kanylesmerter (venepunktur, indlæggelse af kanyle, subkutan og intramuskulær vaccination, lumbalpunktur), laserbehandling af vaskulære læsioner og curettage af molluscum contagiosum. Lidocain/prilocaincreme nedsatte smerter fra både kanyleindstik og ved injektion af vacciner. Den smertestillende virkning tiltog efter fra 15 til 90 minutters applikationstid på normal hud, men ved vaskulære læsioner var der ingen fordel ved 90 minutters applikationstid i forhold til 60 minutters. Der sås ingen fordele ved Lidocain/prilocaincreme versus placebo for flydende nitrogenkryoterapi af almindelige vorter. Der er ikke vist tilstrækkelig virkning ved omskæring.

Data fra elleve kliniske studier med nyfødte og spædbørn viste, at maksimale methæmoglobinkoncentrationer indtræder cirka 8 timer efter epikutan administration af lidocain/prilocaincreme, at de ikke er klinisk signifikante ved brug af anbefalede doser, og at de normaliseres i løbet af 12-13 timer. Methæmoglobindannelse er relateret til den kumulative mængde af perkutant absorberet prilocain og kan derfor øges ved længere applikationstid af lidocain/prilocaincreme.

Anvendelse af lidocain/prilocaincreme inden MFR-vaccine eller intramuskulær difteri-pertussis-tetanus-inaktiveret poliovirus-Hæmophilus influenzae type b-vaccine eller hepatitis B-vaccine havde ingen indvirkning på de gennemsnitlige antistoftitre eller serokonversionshastigheden eller på andelen af patienter, der opnåede beskyttende eller positive antistoftitre efter immuniseringen sammenlignet med placebobehandlede patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption, fordeling, biotransformation og elimination

Den systemiske absorption af lidocain og prilocain fra lidocain/prilocaincreme afhænger af dosis, applikationsområde og applikationstid. Yderligere faktorer omfatter hudens tykkelse (der er forskellig på forskellige områder af kroppen), andre tilstande, såsom hudsygdomme, og barbering. Ved brug på bensår kan sårenes karakteristika også påvirke absorptionen. Efter behandling med lidocain/prilocaincreme er plasmakoncentrationen af prilocain 20-60 % lavere end plasmakoncentrationen af lidocain, hvilket skyldes et større fordelingsvolumen og hurtigere clearance. Den vigtigste eliminationsvej for lidocain og prilocain er hepatisk metabolisme, og metabolitterne udskilles via nyrerne. Metaboliserings- og eliminationshastigheden af lokalanæstesimidlerne efter topikal administration af lidocain/prilocaincreme er dog styret af absorptionshastigheden. Derfor har et fald i clearance, f.eks. hos patienter med svært nedsat leverfunktion, begrænset indflydelse på de systemiske plasmakoncentrationer efter en enkelt dosis af lidocain/prilocaincreme og efter gentagne enkeltdoser én gang dagligt i kort tid (op til 10 dage).

Symptomer på toksicitet bliver tydeligere ved stigende plasmakoncentrationer fra 5 til 10 mikrogram/ml af de enkelte aktive stoffer. Det bør forventes, at toksiciteten af lidocain og prilocain er additiv.

Intakt hud

Efter administration på låret hos voksne (60 g creme/400 cm2 i 3 timer) var absorptions­graden cirka 5 % for lidocain og prilocain. De maksimale plasma­koncentrationer (gennemsnitligt 0,12 og 0,07 mikrogram/ml) blev nået cirka 2-6 timer efter administration.

Den systemiske absorptionsgrad var cirka 10 % efter påføring i ansigtet (10 g/100 cm2 i 2 timer). De maksimale plasmakoncentrationer (gennemsnitligt 0,16 og 0,06 mikrogram/ml) blev nået efter cirka 1,5-3 timer.

I studier med delhudstransplantationer hos voksne resulterede applikation i op til 7 timer og 40 minutter på lår eller overarm med et overfladeareal på op til 1.500 cm2 i maksimale plasmakoncentrationer, der ikke oversteg 1,1 mikrogram/ml lidocain og 0,2 mikrogram/ml prilocain.

Genitalslimhinder

Efter applicering af 10 g lidocain/prilocaincreme i 10 minutter på vaginalslimhinden blev de maksimale plasmakoncentrationer af lidocain og prilocain (gennemsnitligt hhv. 0,18 mikrogram/ml og 0,15 mikrogram/ml) nået efter 20-45 minutter.

Bensår

Efter en enkelt applikation af 5 til 10 g lidocain/prilocaincreme i 30 minutter på bensår med et areal på op til 64 cm2 blev de maksimale plasmakoncentrationer af lidocain (interval 0,05-0,25 mikrogram/ml, én enkeltstående værdi på 0,84 mikrogram/ml) og af prilocain (0,02-0,08 mikrogram/ml) nået i løbet af 1 til 2,5 time.

Efter en applikationstid på 24 timer på bensår med et areal på op til 50-100 cm2 blev de maksimale plasmakoncentrationer af lidocain (0,19-0,71 mikrogram/ml) og af prilocain (0,06-0,28 mikrogram/ml) sædvanligvis nået i løbet af 2 til 4 timer.

Efter gentagen applikation af 2-10 g lidocain/prilocaincreme i 30-60 minutter på bensår med et areal på op til 62 cm2 3-7 gange om ugen, dog højst 15 doser i løbet af en periode på en måned, var der ingen påviselig akkumulation af lidocain og dets metabolitter monoglycinxylidid og 2,6-xylidin eller af prilocain og dets metabolit ortho-toluidin i plasma. Den maksimalt observerede plasmakoncentration af lidocain, monoglycinxylidid og 2,6-xylidin var hhv. 0,41, 0,03 og 0,01 mikrogram/ml. Den maksimalt observerede plasmakoncentration af prilocain og ortho-toluidin var hhv. 0,08 mikrogram/ml og 0,01 mikrogram/ml.

Efter gentagen applikation af 10 g lidocain/prilocaincreme i 60 minutter på kroniske bensår med et areal på 62-160 cm2 én gang dagligt 10 dage i træk var den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (summen af lidocain- og prilocainkoncentrationerne) 0,6 mikrogram/ml. Den maksimale koncentration afhænger ikke af patientens alder, men er i signifikant grad (p<0,01) relateret til sårarealet. Forøgelse af sårarealet med 1 cm2 resulterer i en stigning i Cmax (summen af lidocain- og prilocainkoncentrationerne) på 7,2 ng/ml. Summen af de maksimale plasmakoncentrationer af lidocain og prilocain er under en tredjedel af de niveauer, der er forbundet med toksiske reaktioner, og uden påviselig akkumulation over 10 dage.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Efter applikation af lidocain/prilocaincreme på intakt hud er plasmakoncentrationerne af lidocain og prilocain meget lave og et godt stykke under de potentielt toksiske niveauer hos både geriatriske og ikke-geriatriske patienter.

*Pædiatrisk population*

De maksimale plasmakoncentrationer af lidocain og prilocain efter applikation af lidocain/prilocaincreme hos pædiatriske patienter i forskellige aldersgrupper var ligeledes under de potentielt toksiske niveauer, jf. tabel 4.

Tabel 4. Plasmakoncentrationer af lidocain og prilocain hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 måneder til 8 år.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Alder | Appliceret mængde creme | Applikationstid på huden | Plasmakoncentration [ng/ml] | |
| Lidocain | Prilocain |
| 0 - 3 måneder | 1 g/10 cm2 | 1 time | 135 | 107 |
| 3 - 12 måneder | 2 g/16 cm2 | 4 timer | 155 | 131 |
| 2 - 3 år | 10 g/100 cm2 | 2 timer | 315 | 215 |
| 6 - 8 år | 10-16 g/100-160 cm2 (1 g/10 cm2) | 2 timer | 299 | 110 |

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Efter brug af høje doser af enten lidocain eller prilocain alene eller i kombination i dyreforsøg bestod den observerede toksicitet af virkninger på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system. Når lidocain og prilocain blev kombineret, blev der kun set additive virkninger, og ingen tegn på synergi eller uventet toksicitet. Begge aktive stoffer blev påvist at have lav oral akut toksicitet, hvilket giver en god sikkerhedsmargen i tilfælde af, at lidocain/prilocaincreme uforsætligt bliver indtaget gennem munden. I reproduktions­toksicitetsstudier blev der set embryotoksiske eller føtotoksiske virkning af lidocain ved doser på 25 mg/kg subkutant hos kaniner, og af prilocain ved doser fra 100 mg/kg intramuskulært hos rotter. Den postnatale udvikling hos afkommet af rotter påvirkes ikke ved lidocaindoser under det maternelle toksiske interval. Der er ikke set nedsat fertilitet hos han- og hunrotter som følge af lidocain eller prilocain. Lidocain passerer placentamembranen ved simpel diffusion. Forholdet mellem den embryoføtale dosis og den maternelle plasmakoncentration er 0,4 til 1,3.

Ingen af lokalanæstesimidlerne udviste genotoksisk potentiale i in vitro- og in vivo-genotoksicitetstest.

Som følge af indikationen og den terapeutiske varighed af disse aktive stoffer er der ikke udført karcinogenicitetsstudier hverken med lidocain eller prilocain alene eller i kombination.

Lidocainmetabolitten 2,6-dimethylanilin og prilocainmetabolitten o-toluidin viste evidens for genotoksisk aktivitet. Disse metabolitter er påvist at have karcinogent potentiale i prækliniske toksikologistudier, der evaluerede kronisk eksponering. Risikovurderinger, der sammenligner den beregnede maksimale eksponering hos mennesker ved intermitterende brug af lidocain og prilocain med de eksponeringer, der blev brugt i prækliniske studier, viser en bred sikkerhedsmargen for klinisk brug.

Studier af lokal tolerance, hvor der blev anvendt en blanding af lidocain og prilocain i forholdet 1:1 (w/w) som emulsion, creme eller gel, viste, at disse formuleringer er veltolererede på intakt og beskadiget hud og slimhinder.

Der blev set en markant irritativ reaktion efter en enkelt okulær administration af 50 mg/g lidocain + prilocain 1:1 (w/w) emulsion i et dyrestudie. Dette er den samme koncentration af lokalanæstesimidlerne og en tilsvarende formulering som Nulbia. Den okulære reaktion kan have været påvirket af den høje pH i emulsionsformuleringen (cirka 9), men skyldes formodentligt også delvist det irritative potentiale ved lokalanæstetika i sig selv.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret

Carbomer 974P

Natriumhydroxid

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

Efter første åbning: 6 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Aluminiumstube med indvendig belægning af epoxyphenolharpiks, forseglet med et latex tætningsmiddel og lukket med et skruelåg af polypropylen. Forbindingen er en polyurethanfilm med acrylatklæber.

Pakningsstørrelser:

1 × 30 g tube

1 × 5 g tube

1 × 5 g tube med 2 forbindinger

1 × 5 g tube med 3 forbindinger

5 × 5 g tuber

5 × 5 g tuber med 12 forbindinger

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

*Forholdsregler, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet*

For at forbygge udvikling af overfølsomhed skal personer, som hyppigt påfører eller fjerner creme, undgå direkte kontakt med lægemidlet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Terix Labs Ltd

Menandrou 1 Frosia building, 5th floor

Flat/Office 502

1066 Nicosia

Cypern

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55629

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. september 2021