

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ROMLA 25 mg/g + 25 mg/g krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram krému obsahuje 25 mg lidokaínu a 25 mg prilokaínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

19 mg polyoxyetylénovaného hydrogenovaného ricínového oleja v 1 grame krému.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém

ROMLA je biely jemný krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ROMLA je indikovaná na:

- Lokálnu anestéziu kože v súvislosti s
 - vpichom injekčnej ihly, napr. pri intravenózných katéetroch alebo odbere krvi;
 - povrchovými chirurgickými výkonmi;u dospelých a v pediatrickej populácii.
- Lokálnu anestéziu sliznice pohlavných orgánov, napr. pred povrchovými chirurgickými výkony alebo pred infiltračnou anestéziou; u dospelých a dospelievajúcich ≥ 12 rokov.
- Lokálnu anestéziu vredov predkolenia na uľahčenie mechanického čistenia lézií/debridementu iba u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podanie ROMLY na sliznicu pohlavných orgánov, kožu pohlavných orgánov alebo vredy predkolenia musí vykonať iba zdravotnícky pracovník.

Dávkovanie

Dospelí a dospelievajúci

V tabuľkách 1 a 2 sú uvedené podrobnosti indikácií alebo spôsobov používania, s dávkovaním a časom podávania.

Ďalší návod na vhodné použitie lieku pri takýchto výkonoch nájdete v časti *Spôsob podávania*.

Tabuľka 1. Dospelí a dospelievajúci vo veku 12 rokov a starší

Indikácia/Výkon	Dávka a čas podávania
Koža	

Menšie výkony, napr. vpich injekčnej ihly a chirurgická liečba lokálnych lézií	2 g (približne polovica 5 g tuby) alebo približne 1,5 g/10 cm ² počas 1 až 5 hodín ¹⁾ .
Výkony na koži na čerstvo oholených veľkých plochách kože, napr. odstraňovanie chĺpkov laserom (aplikácia samotným pacientom)	Maximálna odporúčaná dávka: 60 g. Maximálna odporúčaná ošetrovaná plocha: 600 cm ² počas minimálne 1 hodiny a maximálne 5 hodín ¹⁾ .
Chirurgické výkony na väčších plochách kože v nemocničných podmienkach, napr. odber kožných štepov	Približne 1,5-2 g/10 cm ² počas 2 až 5 hodín ¹⁾ .
Koža mužských pohlavných orgánov Pred podaním injekcie lokálnych anestetík	1 g/10 cm ² počas 15 minút
Koža ženských pohlavných orgánov Pred podaním injekcie lokálnych anestetík ²⁾	1-2 g/10 cm ² počas 60 minút
Sliznica pohlavných orgánov	
Chirurgická liečba lokálnych lézií, napr. odstraňovanie genitálnych bradavíc (condylomata acuminata) a pred podaním injekcie lokálnych anestetík	Približne 5-10 g krému počas 5-10 minút ^{1) 3) 4)} .
Pred kyretážou krčku maternice	10 g krému sa má aplikovať laterálne na klenbu pošvy počas 10 minút.
Vred predkolenia (Vredy predkolenia)	
<u>Iba dospelí</u> Mechanické čistenie/debridement	Približne 1-2 g/10 cm ² až do celkovej dávky 10 g na vred predkolenia (vredy predkolenia) ^{3) 5)} . Čas aplikácie: 30-60 minút.

1) Po dlhšom čase aplikácie sa hĺbka anestézie znižuje.

2) Samotná ROMLA aplikovaná počas 60 alebo 90 minút na kožu ženských pohlavných orgánov neposkytuje dostatočnú anestéziu na vykonanie termokauterizácie alebo diatermie genitálnych bradavíc.

3) U pacientov liečených dávkami > 10 g sa nestanovili žiadne plazmatické koncentrácie (pozri tiež časť 5.2).

4) U dospievajúcich s telesnou hmotnosťou nižšou ako 20 kg sa má maximálna dávka ROMLY podaná na sliznicu pohlavných orgánov proporcionálne znížiť.

5) ROMLA sa použila na liečbu vredov predkolenia až 15-krát v priebehu obdobia 1-2 mesiacov bez straty účinnosti alebo zvýšeného počtu či závažnosti nežiaducich udalostí.

Pediatrická populácia

Tabuľka 2. Pediatrická populácia vo veku 0-11 rokov

Veková skupina	Výkon	Dávka a čas podávania
	Menšie výkony, napr. vpich injekčnej ihly a chirurgická liečba lokálnych lézií.	Približne 1 g/10 cm ² počas jednej hodiny (pozri detaily nižšie).
Novorodenci a dojčatá 0-2 mesiace ^{1) 2) 3)}		Až 1 g a 10 cm ² počas jednej hodiny ⁴⁾
Dojčatá 3-11 mesiacov ^{1, 2)}		Až 2 g a 20 cm ² počas jednej hodiny ⁵⁾
Batoľatá a deti 1-5 rokov		Až 10 g a 100 cm ² počas 1-5 hodín ⁶⁾

Deti 6-11 rokov		Až 20 g a 200 cm ² počas 1-5 hodín ⁶⁾
Pediatrický pacienti s atopickou dermatitídou	Pred odstraňovaním molusiek	Čas aplikácie: 30 minút.

¹⁾ U donosených novorodencov a dojčiat do 3 mesiacov sa má v priebehu 24 hodín aplikovať iba jedna jednorazová dávka. U detí od 3 mesiacov a starších sa môžu podať maximálne 2 dávky s odstupom minimálne 12 hodín v priebehu 24 hodín, pozri časti 4.4 a 4.8.

²⁾ ROMLA sa nesmie používať u dojčiat vo veku do 12 mesiacov, ktoré sa liečia liekmi, ktoré indukujú tvorbu methemoglobínu, vzhľadom na bezpečnostné obavy, pozri časti 4.4 a 4.8.

³⁾ ROMLA sa nesmie používať pred 37. gestačným týždňom vzhľadom na bezpečnostné obavy, pozri časť 4.4.

⁴⁾ Aplikácia >1 hodinu nie je dokumentovaná.

⁵⁾ Po čase aplikácie až do 4 hodín na plochu 16 cm² sa nepozorovali žiadne klinicky významne zvýšené hladiny methemoglobínu.

⁶⁾ Po dlhšom čase aplikácie sa hĺbka anestézie znižuje.

U detí mladších ako 12 rokov nie je stanovená bezpečnosť a účinnosť používania ROMLY na koži pohlavných orgánov a sliznici pohlavných orgánov.

Dostupné pediatrické údaje nepreukázali zodpovedajúcu účinnosť pri obriezke.

Starší ľudia

U starších pacientov nie je nevyhnutné zníženie dávky (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je nevyhnutné znižovať jednorazovú dávku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek nie je nevyhnutné znižovať dávku.

Spôsob podávania

Dermálne použitie

Ochranná membrána tuby sa perforuje opačnou stranou uzáveru.

Jeden gram ROMLY vytlačený z 30 g tuby zodpovedá približne 3,5 cm. Ak sa vyžaduje vysoká presnosť dávkovania na prevenciu predávkovania (t.j. pri dávkach blížiacich sa maximu u novorodencov alebo ak sú potrebné dve aplikácie v priebehu 24 hodín), môže sa použiť injekčná striekačka, kde 1 ml = 1 g.

Na kožu vrátane kože pohlavných orgánov sa naniesie silná vrstva ROMLY a prekryje sa okluzívnym obvazom. Pri aplikácii na väčšie plochy, ako je odber kožných štepov, sa na okluzívne krytie použije elastická bandáž, aby sa zabezpečilo rovnomerné naniesenie a ochrana ošetrenej plochy. Ak je prítomná atopická dermatitída, čas aplikácie sa má skrátiť.

Pri výkonoch na sliznici pohlavných orgánov nie je potrebné okluzívne krytie. Výkon sa má začať okamžite po odstránení krému.

Pri výkonoch na vredoch predklonia sa má naniesť silná vrstva ROMLY a prekryje sa okluzívnym krytím. Čistenie sa má začať bez odkladu po odstránení krému.

Tuba s krémom ROMLA je určená na jednorazové použitie, ak sa použije na vredy predklonia. Tuba so zvyšným obsahom sa má zlikvidovať po každom použití ošetrovaného pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na lidokaín a/alebo prilokaín alebo na lokálne anestetiká amidového typu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s poškodenou glukózo-6-fosfát dehydrogenázou, vrodenou alebo idiopatickou methemoglobiniou sú citlivejší na prejavy methemoglobémie indukovanej liečivami. U pacientov s nedostatočnou glukózo-6-fosfát dehydrogenázou je podanie antidota metylénovej modrej na znižovanie hladín methemoglobínu neúčinné, a môže sama oxidovať hemoglobín, a preto sa liečba metylénovou modrou nemôže podať.

ROMLA sa nemá aplikovať na otvorené rany (okrem vredov predkolenia) z dôvodu nedostatočných údajov o absorpcii.

Vzhľadom na potenciálne zvýšenú absorpciu cez čerstvo oholenú kožu, je dôležité postupovať podľa odporúčaného dávkovania ošetrovanej plochy a času aplikácie (pozri časť 4.2).

Pozornosť sa vyžaduje pri aplikácii ROMLY u pacientov s atopickou dermatitídou. Môže byť dostatočný kratší čas aplikácie 15-30 minút (pozri časť 5.1). Čas aplikácie dlhší ako 30 minút u pacientov s atopickou dermatitídou môže viesť k zvýšenému výskytu lokálnych cievnych reakcií, najmä sčerveneniu v mieste aplikácie a niektorých prípadoch k vzniku petechií a purpury (pozri časť 4.8). Pred vykonaním kyretáže molusiek u detí s atopickou dermatitídou sa odporúča aplikovať krém počas 30 minút.

Pri aplikácii ROMLY do blízkosti očí je potrebné postupovať osobitne opatrne, keďže môže vyvolať podráždenie oka. Strata obranných reflexov môže vyvolať aj podráždenie rohovky a jej možnú abráziu. Ak dôjde ku kontaktu s okom, oko sa má okamžite vyplachovať vodou alebo fyziologickým roztokom a chrániť pokým sa neobnoví normálna očná citlivosť.

ROMLA sa nesmie aplikovať na porušenú membránu bubienka. Testy na laboratórnych zvieratách preukázali, že ROMLA má ototoxický účinok, ak sa instiluje do stredného ucha. Pri aplikácii ROMLY do vonkajšieho zvukovodu zvieratám s neporušenou membránou bubienka sa žiadna abnormalita nepreukázala.

Pacienti liečení antiarytmikami triedy III (napr. amiodarón) majú byť starostlivo sledovaní a má sa zvážiť monitorovanie EKG, pretože účinky na srdce môžu byť aditívne.

Lidokaín a prilokaín majú baktericídne a antivírusové vlastnosti v koncentráciách vyšších než 0,5-2 %. Z tohoto dôvodu, i napriek tomu, že jedna klinická štúdia preukázala, že odpoveď organizmu na imunizáciu BCG vakcínou nebola ovplyvnená predchádzajúcou aplikáciou ROMLY v mieste vakcinácie, sa majú výsledky intrakutánne podaných injekcií so živými vakcínami sledovať.

ROMLA obsahuje polyoxyetylénovaný hydrogenovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolať kožné reakcie.

Pediatrická populácia

V štúdiách nebolo možné preukázať účinnosť ROMLY pri odbere kapilárnej krvi z päty novorodencov pomocou lancety.

U novorodencov/dojčiat mladších ako 3 mesiace sa často pozorovala prechodná klinicky nevýznamná zvýšená hladina methemoglobínu až do 12 hodín po aplikácii ROMLY v odporúčaných dávkach. Ak sa prekročí odporúčaná dávka, pacient má byť sledovaný z dôvodu systémových nežiaducich reakcií v dôsledku methemoglobémie (pozri časti 4.2, 4.8 a 4.9).

ROMLA sa nesmie používať

- u novorodencov/dojčiat do 12 mesiacov veku, ktorí súbežne dostávajú liečbu liečivami indukujúcimi tvorbu methemoglobínu
- u predčasne narodených detí v gestačnom veku kratšom ako 37 týždňov, pretože majú riziko vývoja zvýšených hladín methemoglobínu.

Bezpečnosť a účinnosť ROMLY použitej na kožu pohlavných orgánov a sliznicu pohlavných orgánov u detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená.

Dostupné pediatrické údaje nepreukázali zodpovedajúcu účinnosť pri obriezke.

4.5 Liekové a iné interakcie

Prilokaín vo vysokých dávkach môže spôsobiť zvýšenie hladín methemoglobínu najmä v súvislosti s liekmi indukujúcimi tvorbu methemoglobínu (napr. sulfonamidy, nitrofurantoín, fenytoín, fenobarbital). Tento zoznam nie je konečný.

Pri aplikácii vysokých dávok ROMLY, pacientom, ktorí dostávajú iné lokálne anestetiká alebo iné lieky štruktúrne podobné lokálnym anestetikám, je nutné zohľadniť riziko dodatočnej systémovej toxicity, keďže sú toxické účinky aditívne.

Špecifické interakčné štúdie s lidokaínom/prilokaínom a antiarytmikami triedy III (napr. amiodarón) sa neuskutočnili, no odporúča sa opatrnosť (pozri tiež časť 4.4).

Lieky, ktoré znižujú vylučovanie lidokaínu (napr. cimetidín alebo betablokátory), môžu vyvolať dosiahnutie potenciálne toxických plazmatických koncentrácií lidokaínu, ak sa lidokaín podáva opakovane vo vysokých dávkach počas dlhšieho obdobia.

Pediatrická populácia

Špecifické interakčné štúdie s deťmi sa neuskutočnili. Interakcie sú pravdepodobne podobné ako v populácii dospelých pacientov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Hoci sa lokálna aplikácia spája iba s nízkou mierou systémovej absorpcie, ROMLA sa má u gravidných žien používať s opatrnosťou, pretože k dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití ROMLY u gravidných žien. Štúdie na zvieratách však nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska brezivosti, embryonálneho vývoja a vývoja plodu, priebehu vrhu alebo vývoja po vrhu. Reprodukčná toxicita sa preukázala po subkutánnom/intramuskulárnom podávaní vysokých dávok lidokaínu alebo prilokaínu zásadne prevyšujúcich expozíciu po lokálnej aplikácii (pozri časť 5.3).

Lidokaín a prilokaín prechádzajú cez placentárnu bariéru a môžu byť absorbované tkanivami plodu. Je odôvodnené predpokladať, že lidokaín a prilokaín sa aplikovali veľkému počtu gravidných žien a ženám v reprodukčnom veku. Nehlásili sa žiadne špecifické poškodenia reprodukčných schopností, napr. zvýšený výskyt malformácií alebo iné priame alebo nepriame škodlivé účinky na plod.

Dojčenie

Lidokaín, a pri všetkej pravdepodobnosti aj prilokaín, sa vylučujú do materského mlieka, no vylúčené množstvá sú tak malé, že riziko pro dojča prakticky neexistuje, ak sa dodrží odporúčané dávkovanie lieku. ROMLA sa môže používať počas laktácie, ak je to klinicky potrebné.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivý vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ak sa používa v odporúčaných dávkach, ROMLA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie sa vzťahujú k podmienkam miesta podávania (prechodné lokálne reakcie v mieste aplikácie), sú hlásené ako časté.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Incidencie nežiaducich reakcií súvisiace s liečbou ROMLOU sú uvedené v tabuľke nižšie. Údaje v tabuľke sú založené na nežiaducich udalostiach hlásených z klinických štúdií a/alebo z používania lieku po uvedení na trh. Frekvencie nežiaducich reakcií sú uvedené podľa triedy orgánového systému MedDRA a na úrovni preferenčného termínu.

V rámci každej triedy orgánového systému, sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému			Methemoglobinémiá ¹
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť ^{1, 2, 3}
Poruchy oka			Podráždenie rohovky ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Purpura ¹ , petechie ¹ (najmä po dlhších časoch aplikácie u detí s atopickou dermatitídou alebo mollusca contagiosa)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit pálenia ^{2, 3} Svrbenie v mieste aplikácie ^{2, 3} Erytém v mieste aplikácie ^{1, 2, 3} Edém v mieste aplikácie ^{1, 2, 3} Horúčosť v mieste aplikácie ^{2, 3} Zblednutie v mieste aplikácie ^{1, 2, 3}	Pocit pálenia ¹ Podráždenie v mieste aplikácie ³ Svrbenie v mieste aplikácie ¹ Parestézia v mieste aplikácie ² napr. brnenie Horúčosť v mieste aplikácie ¹	

¹ Koža

² Sliznica pohlavných orgánov

³ Vred predkolenia

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií je podobná vo vekových skupinách pediatrických a dospelých pacientov, s výnimkou methemoglobinémie, ktorá sa častejšie pozorovala, často v súvislosti s predávkovaním (pozri časť 4.9), u novorodencov a dojčiat vo veku od 0 do 12 mesiacov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady klinicky významnej methemoglobinémie. Prilokaín môže vo vysokých dávkach zvyšovať hladiny methemoglobínu predovšetkým u citlivých jedincov (pozri časť 4.4), pri príliš častom dávkovaní u novorodencov a dojčiat vo veku do 12 mesiacov (pozri časť 4.2) a v spojitosti s liekmi, ktoré indukujú tvorbu methemoglobínu (napr. sulfnamidy, nitrofurantoin, fenytoín a fenobarbital). V prípade zvýšenej frakcie methemoglobínu môžu byť hodnoty pulznej oxymetrie nadhodnotené oproti aktuálnej saturácii kyslíkom, čo je potrebné zohľadniť; preto môže byť v prípadoch podozrenia na methemoglobinémiu nápomocné monitorovať saturáciu kyslíkom pomocou CO-oxymetrie.

Klinicky závažná methemoglobinémia sa má liečiť podaním pomalej intravenózneho injekcie methylénovej modrej (pozri tiež časť 4.4).

Ak sa vyskytnú iné symptómy systémov toxicity, možno očakávať podobné prejavy ako po podaní lokálnych anestetík inými cestami podávania. Toxicita lokálnym anestetikom sa prejavuje symptómami excitácie nervového systému a v závažných prípadoch útlmom centrálnemu nervovému systému a útlmom kardiovaskulárneho systému. Závažné neurologické symptómy (krče, útlmu CNS) sa musia liečiť symptomaticky s podporou dýchania a podávaním antikonvulzív, obehové prejavy sa liečia podľa odporúčaní na resuscitáciu.

Vzhľadom na to, že rýchlosť absorpcie cez neporušenú kožu je pomalá, pacienti, u ktorých sú prejavy toxicity majú byť po urgentnom ošetrovaní sledovaní počas niekoľkých hodín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokálne anestetiká, amidy
ATC kód: N01B B20

Mechanizmus účinku

ROMLA vyvoláva anestéziu kože prostredníctvom uvoľňovania lidokaínu a prilokaínu z krému do epidermálnych a dermálnych vrstiev kože a do blízkeho okolia kožných receptorov bolesti a nervových zakončení.

Lidokaín a prilokaín sú lokálne anestetiká amidového typu. Obidva stabilizujú membrány neurónov tým, že inhibujú výmenu iónov potrebnú na vznik a vedenie vzruchov, a tam vyvolávajú lokálnu anestéziu. Kvalita anestézie závisí od času aplikácie a od dávky.

Koža

ROMLA sa nanáša na neporušenú kožu pod okluzívne krytie. Čas potrebný na dosiahnutie spoľahlivej anestézie neporušenej kože je 1 až 2 hodiny v závislosti od druhu výkonu. Na väčšine častí tela, s výnimkou kože na tvári a pohlavných orgánov mužov, sa lokálne anestetický účinok zvyšuje pri

predĺženom čase aplikácie z 1 na 2 hodiny. Maximálny lokálny anestetický účinok na prednej strane hlavy a na líčach sa dosiahne za 30-60 minút vzhľadom na tenkú kožu a vysoký tkanivový prietok krvi. Podobne sa dosiahne lokálna anestézia na mužských pohlavných orgánoch za 15 minút. Dĺžka anestézie po aplikácii ROMLY počas 1 až 2 hodín je minimálne 2 hodiny po odstránení krému, s výnimkou tváre, kde je dĺžka kratšia. ROMLA je rovnako účinná a má rovnaký nástup anestetického účinku pri rôznych typoch pleti od svetlej až po tmavo pigmentovanú kožu (typy kože I až VI).

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti (vrátane času nástupu anestézie) medzi staršími pacientmi (vo veku 65 až 96 rokov) a mladšími pacientmi po aplikácii krému lidokaín/prilokaín na neporušenú kožu.

Krém lidokaín/prilokaín vyvoláva bifázickú vaskulárnu odpoveď zahŕňajúcu úvodnú vazokonstrikciu, po ktorej nasleduje vazodilatácia v mieste aplikácie lieku (pozri časť 4.8). Bez ohľadu na vaskulárnu odpoveď, krém lidokaín/prilokaín uľahčuje vpich injekčnej ihly v porovnaní s krémom s placebom. U pacientov s atopickou dermatitídou sa pozorovala podobná, no kratšia vaskulárna reakcia s erytémom, ktorý sa vyskytol po 30-60 minútach, čo poukazuje na rýchlejšiu absorpciu cez kožu (pozri časť 4.4). ROMLA môže vyvolať prechodné zhrubnutie kože, čiastočne spôsobené hydratáciou kože pod okluzívnym krytím. Hrúbka kože sa na vzduchu znižuje v priebehu 15 minút.

Hĺbka kožnej anestézie sa zvyšuje s časom aplikácie. U 90 % pacientov je anestézia dostatočná na použitie bioptických klieštikov (s priemerom 4 mm) do hĺbky 2 mm po 60 minútach a 3 mm po 120 minútach liečby ROMLOU.

Použitie krému lidokaín/prilokaín pred podaním vakcín proti osýpkam-mumpsu-rubeole, alebo intramuskulárnej inaktivovanej vakcíne proti záškrtu-čiernemu kašľu-tetanu, vakcíne proti poliovírusu-*Hemophilus influenzae* skupiny b alebo hepatitíde B v porovnaní s placebom neovplyvňuje priemerné titre protilátok, rozsah sérokonverzie a podiel úspešne imunizovaných pacientov alebo titre pozitívnych protilátok po imunizácii.

Sliznica pohlavných orgánov

Absorpcia zo sliznice pohlavných orgánov je rýchlejšia a čas nástupu je kratší ako po aplikácii na kožu.

Po aplikácii krému lidokaín/prilokaín na sliznicu ženských pohlavných orgánov bolo po 5-10 minútach priemerné trvanie účinnej analgézie merané ako odozva na stimuláciu argónovým laserom vyvolávajúcim ostrú bodavú bolesť v rozsahu 15-20 minút (s individuálnou variabilitou v rozsahu 5-45 minút).

Vredy predkolenia

Spol'ahlivá anestézia na čistenie vredov predkolenia sa u väčšiny pacientov dosiahne v priebehu 30 minút po aplikácii. Čas aplikácie 60 minút môže ďalej prehĺbiť anestéziu. Čistenie vredovej lézie má začať do 10 minút po odstránení krému. K dispozícii nie sú klinické údaje predpokladajúce dlhšie obdobie čakania. Krém lidokaín/prilokaín znižuje vnímanie bolesti po výkone debridement až do 4 hodín. Krém lidokaín/prilokaín znižuje počet opakovaných výkonov potrebných na vyčistenie vredu v porovnaní s debridementom po kréme s placebom. Nepozorovali sa nepriaznivé vplyvy na hojenie a bakteriálnu flóru vredov predkolenia.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách bolo zaradených viac ako 2 300 pediatrických pacientov všetkých vekových skupín a bola preukázaná účinnosť pri vpichu injekčnej ihly (venipunkcia, kanylácia, s.c. a i.m. podanie vakcín, lumbálna punkcia), liečba cievnych lézií laserom, kyretáž molusca contagiosa. Krém lidokaín/prilokaín znižuje vnímanie bolesti pri vpichu injekčnej ihly aj pri injekčnom podaní vakcín. Pri neporušenej koži sa analgetická účinnosť zvyšuje s dĺžkou aplikácie od 15 do 90 minút, no pri vaskulárnych léziách sa nepreukázal prospech pri 90 minútovej aplikácii v porovnaní so 60 minútovou. Pri použití kvapalného dusíka na kryoterapiu bežných bradavíc sa nepreukázal prínos krému lidokaín/prilokaín oproti placebo. Nebola preukázaná adekvátna účinnosť pri obriezke.

V jedenástich klinických štúdiách s novorodencami a dojčatami sa preukázalo, že maximálne koncentrácie methemoglobínu sa dosahujú po asi 8 hodinách po epikutánnom podávaní krému lidokaín/prilokaín, sú klinicky nevýznamné pri dodržaní odporúčaného dávkovania a vracajú sa k normálnym hodnotám po približne 12-13 hodinách. Tvorba methemoglobínu súvisí s kumulatívnym množstvom prilokaínu absorbovaného perkutánne a môže sa preto zvyšovať pri predĺžených časoch aplikácie krému lidokaín/prilokaín.

Použitie krému lidokaín/prilokaín pred podaním vakcín proti osýpkam-mumpsu-rubeole, alebo intramuskulárnej inaktivovanej vakcíne proti záškrtu-čiernemu kašľu-tetanu, vakcíne proti poliovírusu-*Hemophilus influenzae* skupiny b alebo hepatitíde B v porovnaní s placebom neovplyvňuje priemerné titry protilátok, rozsah sérokonverzie a podiel úspešne imunizovaných pacientov alebo titry pozitívnych protilátok po imunizácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia, distribúcia, biotransformácia a eliminácia

Systémová absorpcia lidokaínu a prilokaínu z krému lidokaín/prilokaín závisí od dávky, ošetrovanej plochy a času aplikácie. Ďalšie faktory zahŕňajú hrúbku kože (ktorá sa mení v rôznych častiach tela), iné podmienky, ako je ochorenie kože a oholenie kože. Po aplikácii na vredy predkolenia môže absorpciu ovplyvniť aj charakter vredov predkolenia. Po liečbe krémom lidokaín/prilokaín je plazmatická koncentrácia prilokaínu o 20-60 % nižšia ako lidokaínu, čo spôsobuje väčší distribučný objem a rýchlejší klírens. Hlavnou cestou eliminácie lidokaínu a prilokaínu je hepatálny metabolizmus a metabolity sa vylučujú obličkami. Rozsah metabolizmu a eliminácie lokálnych anestetík po lokálnej aplikácii krému lidokaín/prilokaín sa však riadi rýchlosťou absorpcie. Z tohto dôvodu má znížený klírens, napr. u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, obmedzené účinky na systémové plazmatické koncentrácie po jednorazovej dávke krému lidokaín/prilokaín a po opakovanom krátkodobom (až 10 dní) podávaní jednorazových dávok jedenkrát denne.

Symptómy toxicity lokálneho anestetika sú vo zvýšenej miere zjavné pri zvyšovaní plazmatických koncentrácií z 5 na 10 µg/ml pri každom liečive. Má sa zohľadniť, že toxicita lidokaínu a prilokaínu má aditívny charakter.

Neporušená koža

Po aplikácii ROMLY na stehno dospelých osôb (60 g krému/400 cm² počas 3 hodín) bol rozsah absorpcie lidokaínu a prilokaínu približne 5 %. Maximálne plazmatické koncentrácie (priemer 0,12 µg/ml a 0,07 µg/ml) sa dosiahli približne za 2-6 hodín po aplikácii.

Po aplikácii (10 g/100 cm² počas 2 hodín) na tvár bol rozsah systémovej absorpcie približne 10 %. Maximálne plazmatické koncentrácie (priemer 0,16 µg/ml a 0,06 µg/ml) sa dosiahli približne za 1,5-3 hodiny.

V štúdiách s odberom kožných štepov u dospelých viedla aplikácia počas 7 hodín 40 minút na stehno alebo hornú časť paže na plochu až 1 500 cm² k maximálnym plazmatickým koncentráciám neprevyšujúcim 1,1 µg/ml pre lidokaín a 0,2 µg/ml pre prilokaín.

Sliznica pohlavných orgánov

Po aplikácii 10 g krému lidokaín/prilokaín na sliznicu pošvy počas 10 minút boli maximálne plazmatické koncentrácie lidokaínu a prilokaínu (priemer 0,18 µg/ml a 0,15 µg/ml) dosiahnuté za 20-45 minút.

Vredy predkolenia

Po jednorazovej aplikácii 5 až 10 g krému lidokaín/prilokaín na vredy predkolenia s plochou až 64 cm² počas 30 minút boli maximálne plazmatické koncentrácie lidokaínu (rozsah 0,05-0,25 µg/ml, jedna individuálna hodnota 0,84 µg/ml) a prilokaínu (0,02-0,08 µg/ml) dosiahnuté za 1 až 2,5 hodiny.

Po aplikácii na vredy predkolenia s plochou až 50-100 cm² počas 24 hodín boli maximálne plazmatické

koncentrácie lidokaínu (0,19-0,71 µg/ml) a prilokaínu (0,06-0,28 µg/ml) zvyčajne dosiahnuté za 2-4 hodiny.

Po opakovanej aplikácii 2-10 g krému lidokaín/prilokaín na vrede predkolenia s plochou až 62 cm² počas 30-60 minút 3-7-krát za týždeň až do 15 dávok počas obdobia 1 mesiaca sa nezistila zjavná kumuláciu lidokaínu a jeho metabolitov monoglycínxylididu a 2,6-xylidínu alebo prilokaínu a jeho metabolitu o-toluidínu v plazme. Maximálna pozorovaná plazmatická koncentrácia lidokaínu, monoglycínxylididu a 2,6-xylidínu boli 0,41 µg/ml, 0,03 µg/ml a 0,01 µg/ml, v uvedenom poradí. Maximálne pozorované plazmatické koncentrácie prilokaínu a o-toluidínu boli 0,08 µg/ml a 0,01 µg/ml, v uvedenom poradí.

Po opakovanom podávaní 10 g krému lidokaín/prilokaín na chronické vrede predkolenia s plochou medzi 62-160 cm² počas 60 minút jedenkrát denne počas 10 po sebe nasledujúcich dní bola priemerná celková maximálna koncentrácie lidokaínu a prilokaínu 0,6 µg/ml. Maximálna koncentrácia nezávisí od veku pacienta, ale je významne ($p < 0,01$) závislá od veľkosti plochy vredov predkolenia. Zväčšenie plochy vrede predkolenia o 1cm² vedie k zvýšeniu celkovej C_{max} lidokaínu a prilokaínu o 7,2 ng/ml. Celkové maximálne plazmatické koncentrácie lidokaínu a prilokaínu sú nižšie ako jedna tretina koncentrácie, ktorá sa spája s toxickými reakciami, bez zjavnej kumulácie počas 10 dní.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Plazmatické koncentrácie lidokaínu a prilokaínu po aplikácii krému lidokaín/prilokaín na neporušenú kožu geriatrických aj negeriatrických pacientom sú veľmi nízke a dostatočne vzdialené od potenciálne toxických hladín.

Pediatrická populácia

Maximálne plazmatické koncentrácie lidokaínu a prilokaínu u pediatrických pacientov rôznych vekových kategórií po aplikácii krému lidokaín/prilokaín boli tiež nižšie ako potenciálne toxické hladiny. Pozri tabuľku 4.

Tabuľka 4 Plazmatické koncentrácie lidokaínu a prilokaínu po aplikácii krému lidokaín/prilokaín u pacientov rôznych vekových kategórií od 0 mesiacov do 8 rokov

Vek	Aplikované množstvo krému	Čas aplikácie krému na koži	Plazmatická koncentrácia [ng/ml]	
			lidokaín	prilokaín
0-3 mesiace	1 g/10 cm ²	1 hodina	135	107
3-12 mesiacov	2 g/16 cm ²	4 hodiny	155	131
2-3 roky	10 g/100 cm ²	2 hodiny	315	215
6-8 rokov	10-16 g/100-160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 hodiny	299	110

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách toxicita zaznamenaná po vysokých dávkach lidokaínu alebo prilokaínu, samostatne alebo v kombinácii, pozostávala z účinkov na centrálny nervový systém a kardiovaskulárny systém. Pri kombinácii lidokaínu s prilokaínom sa pozorovali iba aditívne účinky bez známok synergizmu alebo neočakávanej toxicity. Je potvrdené, že obe liečivá majú nízku akútnu toxicita po perorálnom podaní, čo poskytuje dobrý bezpečnostný profil v prípade náhodného požitia krému lidokaín/prilokaín. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa pozorovali embryotoxické alebo fetotoxické účinky lidokaínu pri dávkach 25 mg/kg s.c. u králikov a prilokaínu u dávkach začínajúcich pri 100 mg/kg i.m. u potkanov. Lidokaín nemá žiadny vplyv na postnatálny vývoj mláďat potkanov pri dávkach nižších ako sú toxické dávky pre samicu. Nepozorovalo sa poškodenie fertility samcov alebo samíc potkanov vyvolaných lidokaínom alebo prilokaínom. Lidokaín prechádza cez placentárnu bariéru jednoduchou difúziou. Pomer

medzi embryofetálnou dávkou a sérovou koncentráciou u matky je 0,4 až 1,3.

Žiadne lokálne anestetikum nepreukázalo genotoxický potenciál v testoch genotoxicity *in vitro* alebo *in vivo*. Štúdie karcinogénneho potenciálu sa nevykonali so samotným lidokaínom ani prilokaínom, ani v kombinácií, s ohľadom na indikáciu a dĺžku terapeutického používania týchto liečiv.

Metabolit lidokaínu, 2,6-dimetylanilín, a metabolit prilokaínu, o-toluidín, vykazujú genotoxickú aktivitu. V predklinických toxikologických štúdiách hodnotiacich chronickú expozíciu sa preukázalo, že tieto metabolity majú kancerogénny potenciál. Hodnotenie rizika u ľudí porovnaním vypočítanej maximálnej expozície pri intermitentnom podávaní lidokaínu a prilokaínu s expozíciou v predklinických štúdiách poukazuje na dostatočný bezpečnostný profil pri klinickom používaní.

V štúdiách lokálnej znášanlivosti pomocou zmesi emulzie, krému alebo gélu lidokaínu a prilokaínu v pomere 1:1 (w/w) sa pre tieto formy preukázala dobrá lokálna znášanlivosť na neporušenej aj porušenej koži a slizniciach.

Po jednorazovej aplikácii emulzie lidokaínu + prilokaínu v pomere 1:1 (w/w) v dávke 50 mg/g do oka pokusných zvierat sa pozorovalo významné podráždenie. Ide o rovnakú koncentráciu lokálnych anestetík a podobnú formu ako je ROMLA. Táto očná reakcia môže byť ovplyvnená vysokou hodnotou pH formy emulzie (približne 9), no pravdepodobne je tiež čiastočne následkom dráždivého potenciálu samotných lokálnych anestetík.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polyoxyetylénovaný hydrogenovaný ricínový olej
Karbomér 974 P
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Čistená voda.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov
Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30°C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba vo vnútri lakovaná epoxyfenolovou živicom, zapečatená latexovou zátkou a uzavretá s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom. Okluzívne krytie je polyuretánový film s adhezívnou akrylátovou vrstvou.

Veľkosti balení:

1 x 30 g tuba

1 x 5 g tuba

1 x 5 g tuba a 2 okluzívne krytia
1 x 5 g tuba a 3 okluzívne krytia
5 x 5 g tuba
5 x 5 g tuba a 12 okluzívnych krytí

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Opatrenia, ktoré sa majú zohľadniť pred manipuláciou alebo podaním lieku

Osoby, ktoré často aplikujú alebo odstraňujú krém, majú zaistiť, že je vylúčený kontakt s liekom, aby sa zabránilo vývoju precitlivosti.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MagnaPharm SK s. r. o.
Digital Park II/D, Einsteinova 23
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

01/0390/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2021