

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Emla 25 mg/g + 25 mg/g creme

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de creme contém 25 mg de lidocaína e 25 mg de prilocaína.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada grama de creme contém 19 mg de hidroxistearato de macroglicérol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Creme

O creme Emla é um sistema de emulsão de óleo-em-água no qual a fase de óleo consiste numa mistura eutética das formas base de lidocaína e de prilocaína na proporção de 1:1.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O creme Emla é indicado para:

- Anestesia tópica da pele, prévia a:
  - inserção de agulha, p.ex. catéteres intravenosos ou colheita de sangue
  - procedimentos cirúrgicos superficiaisem adultos e na população pediátrica.
- Anestesia tópica da mucosa genital, p.ex. antes de procedimentos cirúrgicos superficiais ou anestesia de infiltração; em adultos e adolescentes  $\geq 12$  anos.
- Anestesia tópica de úlceras da perna para facilitar a limpeza mecânica/desbridamento apenas em adultos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A administração de Emla na mucosa genital, pele genital ou úlceras da perna só deve ser realizada por ou sob a supervisão de um profissional de saúde.

Posologia

Adultos e adolescentes

Os detalhes das Indicações ou os Procedimentos a utilizar, como Dosagem e Tempo de Aplicação, são fornecidos nas Tabelas 1 e 2.

Para mais informação sobre a utilização correta do medicamento em tais procedimentos, por favor consulte o Modo de administração.

Tabela 1 Adultos e adolescentes com 12 anos de idade e superior

Indicação/Procedimento	Dosagem e Tempo de Aplicação
<b>Pele</b>	
Pequenos procedimentos, p. ex. inserção de agulha e tratamento cirúrgico de lesões localizadas	2 g (aproximadamente meia bisnaga de 5 g) ou aproximadamente 1,5 g/10 cm <sup>2</sup> durante 1 a 5 horas (1).
Procedimentos dérmicos, em pele recentemente depilada, em áreas extensas do corpo p. ex. depilação a laser (aplicação feita pelo próprio)	Dose máxima recomendada: 60 g Área máxima tratada recomendada: 600 cm <sup>2</sup> durante 1 hora no mínimo e 5 horas no máximo (1).
Procedimentos cirúrgicos dermatológicos em áreas maiores, em contexto hospitalar, p. ex. colheita parcial de pele para enxertos	Aproximadamente 1,5-2 g/10 cm <sup>2</sup> durante 2 a 5 horas (1).
Pele dos órgãos genitais masculinos Antes da injeção de anestésicos locais	1 g/10 cm <sup>2</sup> durante 15 minutos.
Pele dos órgãos genitais femininos Antes da injeção de anestésicos locais (2)	1-2 g/10 cm <sup>2</sup> durante 60 minutos.
<b>Mucosa genital</b>	
Tratamento cirúrgico de lesões localizadas, p. ex., remoção de verrugas genitais (condiloma acuminado) e antes da injeção de anestésicos locais	Aproximadamente 5-10 g de creme durante 5-10 minutos (1)(3)(4).
Antes da curetagem cervical	Deve ser administrado 10 g de creme nos fórnicies vaginais laterais durante 10 minutos.
<b>Úlcera(s) da perna</b>	
Apenas Adultos Limpeza mecânica/desbridamento	Aproximadamente 1-2 g/10 cm <sup>2</sup> até um total de 10 g, na(s) úlcera(s) da perna (3)(5). Duração da aplicação: 30-60 minutos.

(1) Após um tempo de aplicação longo a anestesia diminui.

(2) Na pele genital feminina, Emla aplicado isoladamente durante 60 ou 90 minutos não proporciona anestesia suficiente para termocauterectomia ou diatermia de verrugas genitais.

(3) Não foram determinadas concentrações plasmáticas em doentes tratados com doses de > 10 g (ver também secção 5.2).

(4) Em adolescentes com peso inferior a 20 kg a dose máxima de Emla na mucosa genital deve ser proporcionalmente reduzida.

(5) Emla tem sido utilizado no tratamento de úlceras da perna, até um máximo de 15 aplicações durante períodos de 1 a 2 meses, sem perda de eficácia ou aumento do número ou gravidade de acontecimentos adversos.

## População pediátrica

Tabela 2 Doentes pediátricos 0-11 anos de idade

Grupo Etário	Procedimento	Dosagem e Tempo de aplicação
	Pequenos procedimentos, p.ex. inserção de agulha e tratamento cirúrgico de lesões localizadas.	Aproximadamente 1 g/10 cm <sup>2</sup> durante uma hora (ver detalhes abaixo).
Recém-nascidos e lactentes 0-2 meses (1)(2)(3)		Até 1 g e 10 cm <sup>2</sup> durante uma hora (4).
Lactentes 3-11 meses (1)(2)		Até 2 g e 20 cm <sup>2</sup> durante uma hora (5).
Crianças de primeira infância e Crianças 1-5 anos		Até 10 g e 100 cm <sup>2</sup> durante 1-5 horas (6).
Crianças 6-11 anos		Até 20 g e 200 cm <sup>2</sup> durante 1-5 horas (6).
Doentes pediátricos com dermatite atópica	Antes da remoção de molusco	Tempo de aplicação: 30 minutos.

(1) Em recém-nascidos de termo e lactentes abaixo dos 3 meses, apenas uma dose única deve ser aplicada num período de 24 horas. Para crianças com idade igual e superior a 3 meses, um máximo de 2 doses, separadas pelo menos de 12 horas podem ser aplicadas num período de 24 horas, ver secções 4.4 e 4.8.

(2) O Emla não deve ser utilizado em crianças até aos 12 meses de idade a receber tratamento com agentes indutores de metemoglobina, por motivos de segurança, ver secções 4.4 e 4.8.

(3) O Emla não deve ser utilizado com menos de 37 semanas de idade gestacional, por motivos de segurança, ver secção 4.4.

(4) Aplicação durante > 1 hora não está documentada.

(5) Não foi observado um aumento clinicamente significativo nos níveis de metemoglobina, após um tempo de aplicação máximo de 4 horas em 16 cm<sup>2</sup>.

(6) Após um tempo de aplicação longo a anestesia diminui.

A segurança e a eficácia de utilização de Emla na pele genital e mucosa genital não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos.

Os dados pediátricos disponíveis não demonstraram eficácia adequada na circuncisão.

### Idosos

Em doentes idosos não é necessária redução da dose (ver secções 5.1 e 5.2).

### Compromisso hepático

Em doentes com função hepática comprometida não é necessária uma redução da dose única (ver secção 5.2).

### Compromisso renal

Em doentes com função renal limitada não é necessária redução da dose.

### Modo de administração

Uso cutâneo.

A película protetora da bisnaga é perfurada pela aplicação da tampa.

Uma grama de Emla pressionada para o exterior de uma bisnaga de 30 g é aproximadamente 3,5 cm. Se forem necessários elevados níveis de precisão na dosagem para prevenir a sobredosagem (i.e., em doses que se aproximam do máximo em recém-nascidos ou se forem necessárias duas aplicações num período de 24 horas), pode ser utilizada uma seringa em que 1 ml = 1 g.

Deve ser aplicada uma camada espessa de Emla na pele, incluindo pele genital, sob um penso oclusivo. Para aplicação em áreas maiores, tais como uma colheita parcial de pele para enxertos, uma ligadura elástica deve ser aplicada por cima do penso oclusivo para se obter uma distribuição uniforme de creme e proteger a área. Na presença de dermatite atópica, o tempo de aplicação deve ser reduzido.

Para procedimentos relacionados com a mucosa genital, não é necessário um penso oclusivo. O procedimento deve começar imediatamente após a remoção do creme.

Para procedimentos relacionados com úlceras da perna, deve ser aplicada uma camada espessa de Emla sob um penso oclusivo. A limpeza deve ser iniciada imediatamente após a remoção do creme.

Quando utilizada em úlceras da perna, a bisnaga de Emla é para uma única utilização. A bisnaga com qualquer conteúdo remanescente deve ser eliminada após cada sessão em que um doente foi tratado.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à lidocaína e/ou prilocaína ou anestésicos locais do tipo amida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase hereditária ou metemoglobinemia idiopática são mais suscetíveis a manifestar sinais induzidos de metemoglobinemia pela substância ativa. Em doentes com deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase o antídoto azul de metileno é ineficaz para reduzir a metemoglobina, e é capaz de oxidar a própria hemoglobina, pelo que a terapêutica com azul de metileno não pode ser administrada.

Devido a dados insuficientes relativos à absorção, Emla não deverá ser aplicado em feridas abertas (exceto úlceras da perna).

Devido à absorção potencialmente aumentada na pele recentemente depilada, é importante respeitar a dosagem recomendada, área e tempo de aplicação (ver secção 4.2).

Recomenda-se precaução na aplicação de Emla em doentes com dermatite atópica. Poderá ser suficiente um tempo de aplicação mais curto, 15-30 minutos (ver secção 5.1). Tempos de aplicação superiores a 30 minutos em doentes com dermatite atópica podem resultar num aumento da incidência de reações vasculares locais, particularmente rubor no local de aplicação e

em alguns casos petéquias e púrpura (ver secção 4.8). Antes da curetagem de molusco, em crianças com dermatite atópica, recomenda-se a aplicação do creme durante 30 minutos.

Quando aplicado na zona dos olhos, Emla deve ser utilizado com especial cuidado, uma vez que pode provocar irritação ocular. Também a perda de reflexos protetores pode permitir a irritação da córnea e potencial abrasão. Se ocorrer contacto com os olhos, lavar imediatamente com água ou solução de cloreto de sódio e proteger os olhos até a sensibilidade voltar.

Emla não deve ser aplicado numa membrana timpânica comprometida. Os ensaios em animais de laboratório demonstraram que Emla tem um efeito ototóxico quando instilado no ouvido médio. Todavia, os animais com uma membrana timpânica íntegra não apresentaram qualquer anomalia após a aplicação de Emla no canal auditivo externo.

Doentes tratados com antiarrítmicos de classe III (p. ex., amiodarona) devem permanecer sob vigilância médica apertada e deve ser considerada a monitorização com ECG, visto que os efeitos cardíacos podem ser aditivos.

A lidocaína e a prilocaína, em concentrações superiores a 0,5-2%, têm propriedades bactericidas e antivíricas. Por esta razão, e embora um estudo clínico tenha sugerido que a resposta imunitária não é afetada, conforme avaliação pela formação de pápulas locais, quando se utiliza Emla antes da vacinação da BCG, os resultados de injeções intracutâneas de vacinas vivas devem ser monitorizados.

Emla contém hidroxistearato de macroglicerilo, o que pode causar reações cutâneas.

#### População pediátrica

Os estudos não conseguiram demonstrar, a eficácia de Emla na punção do calcanhar em recém-nascidos.

Em recém-nascidos/lactentes com idade inferior a 3 meses é frequentemente observado um aumento transitório, clinicamente insignificante, dos níveis de metemoglobina, nas 12 horas subsequentes à aplicação de Emla na dose recomendada.

Se a dose recomendada for excedida o doente deve ser monitorizado para reações adversas sistémicas secundárias à metemoglobinemia (ver secções 4.2, 4.8 e 4.9).

Emla não deve ser utilizado

- em recém-nascidos/lactentes até aos 12 meses de idade a receber tratamento concomitante com agentes indutores da metemoglobina.
- em recém-nascidos prematuros com idade gestacional inferior a 37 semanas dado que estão em risco de desenvolver aumento dos níveis de metemoglobina.

A segurança e a eficácia de utilização de Emla na pele genital e mucosa genital não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos.

Os dados pediátricos disponíveis não demonstraram eficácia adequada na circuncisão.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A prilocaína em doses elevadas pode causar um aumento nos níveis de metemoglobina, especialmente em combinação com medicamentos indutores da metemoglobina (p. ex. sulfonamidas, nitrofurantoína, fenitoína e fenobarbital). Esta lista não é exaustiva.

Com doses elevadas de Emla, deve-se ter em atenção o risco de toxicidade sistémica adicional em doentes a receber outros anestésicos locais ou medicamentos estruturalmente relacionados com os anestésicos locais, visto os efeitos tóxicos serem aditivos.

Uma vez que não foram realizados estudos específicos de interação entre lidocaína/prilocaína e antiarrítmicos de classe III (p. ex. amiodarona), recomenda-se precaução (ver secção 4.4).

Medicamentos que reduzem a depuração de lidocaína (p.ex. cimetidina ou bloqueadores beta) podem originar concentrações plasmáticas potencialmente tóxicas, quando a lidocaína é administrada repetidamente em doses elevadas durante um longo período de tempo.

#### População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação específicos. Provavelmente as interações são semelhantes às da população adulta.

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

Embora a aplicação tópica esteja associada apenas com níveis baixos de absorção sistémica, a utilização de Emla em mulheres grávidas deve ser efetuada com cuidado porque os dados disponíveis são insuficientes relativamente à utilização de Emla em mulheres grávidas. Contudo, estudos em animais não indicam haver efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que respeita a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Foi demonstrada toxicidade reprodutiva com administração subcutânea/intramuscular de doses elevadas de lidocaína ou prilocaína muito superior à exposição da aplicação tópica (ver secção 5.3).

A lidocaína e a prilocaína atravessam a barreira placentária e podem ser absorvidas pelos tecidos fetais. É razoável presumir que a lidocaína e a prilocaína têm sido usadas num grande número de mulheres grávidas e de mulheres em idade fértil. Não foram até à data referidas quaisquer perturbações específicas no processo reprodutivo como, p.ex., um aumento da incidência de malformações ou outros efeitos, direta ou indiretamente, prejudiciais para o feto.

#### Amamentação

A lidocaína e, com toda a probabilidade, a prilocaína são excretadas no leite materno, mas em quantidades tão pequenas que não representam geralmente risco para a criança, quando administradas em níveis de doses terapêuticos. Emla pode ser utilizado durante a amamentação se clinicamente necessário.

#### Fertilidade

Os estudos em animais não evidenciaram comprometimento da fertilidade dos ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Emla sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis quando utilizado nas doses recomendadas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento (RAMs), notificadas como frequentes, e observadas com mais frequência estão relacionadas com as condições do local de administração (reações locais transitórias no local de aplicação).

##### Lista tabelada de reações adversas

A incidência de Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) associadas com a terapêutica de Emla estão tabeladas abaixo. A tabela é baseada nos acontecimentos adversos notificados durante os ensaios clínicos, e/ou utilização pós-comercialização. A frequência de Reações Adversas está listada por Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) segundo o MedDRA e ao nível do termo preferido.

Em cada Classe de Sistemas de Órgãos, as reações adversas estão listadas por categorias de frequência de: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3 Reações adversas

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sangue e do sistema linfático			Metemoglobinemia (1)
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade (1) (2)(3)
Afeções oculares			Irritação da córnea (1)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Púrpura (1), Petéquias (1) (especialmente após tempos de aplicação longos em crianças com dermatite atópica ou molusco contagioso)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de ardor (2)(3) Prurido no local de aplicação (2)(3) Eritema no local de aplicação (1)(2)(3) Edema no local de aplicação (1)(2)(3) Calor no local de aplicação (2)(3)	Sensação de ardor (1) Irritação no local de aplicação (3) Prurido no local de aplicação (1) Parestesia no local de aplicação (2) tal como o formigueiro Calor no local de aplicação (1)	

	Palidez no local de aplicação (1)(2)(3)		
--	---	--	--

- (1) Pele  
(2) Mucosa genital  
(3) Úlcera da perna

#### População pediátrica

A frequência, o tipo e gravidade de reações adversas são semelhantes nos grupos etários pediátricos e adultos, exceto para metemoglobinemia, que é mais frequentemente observada, muitas vezes associada com sobredosagem (ver secção 4.9), em recém-nascidos e lactentes com idade dos 0 aos 12 meses.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

#### INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos raros de metemoglobinemia clinicamente significativa. A prilocaína em doses elevadas pode causar um aumento nos níveis de metemoglobina, particularmente em indivíduos suscetíveis (secção 4.4), com doses muito frequentes em recém-nascidos e lactentes com menos de 12 meses de idade (secção 4.2) e em combinação com medicamentos indutores da metemoglobinemia (p.ex. sulfonamidas, nitrofurantoína, fenitoína e fenobarbital). Deve ter-se em consideração o facto dos valores do oxímetro de pulso poderem sobrestimar a saturação de oxigénio real em caso de aumento da fração de metemoglobina; portanto, em casos de suspeita de metemoglobinemia, pode ser mais útil monitorizar a saturação de oxigénio por cooximetria.

A metemoglobinemia clinicamente significativa deve ser tratada com azul de metileno injetado lentamente por via intravenosa (ver também secção 4.4).

Caso ocorram outros sintomas de toxicidade sistémica, prevê-se que os sinais sejam de natureza semelhante aos decorrentes da administração de anestésicos locais por outras vias de administração. A toxicidade dos anestésicos locais manifesta-se por sintomas de excitação do sistema nervoso e, em casos graves, depressão do sistema nervoso central (SNC) e cardiovascular. Os sintomas neurológicos (convulsões, depressão do SNC) graves devem ser tratados sintomaticamente através de suporte respiratório e da administração de medicamentos



anticonvulsivantes; os sinais circulatórios são tratados de acordo com as recomendações para a ressuscitação.

Uma vez que a taxa de absorção na pele íntegra é lenta, um doente que apresente sinais de toxicidade deve ser mantido sob observação durante várias horas após o tratamento de emergência.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 13.8.2 – Medicamentos usados em afeções cutâneas. Outros medicamentos usados em Dermatologia. Anestésicos locais e antipruriginosos.  
Código ATC: N01BB20

#### Mecanismo de ação

Emla proporciona uma anestesia dérmica através da libertação de lidocaína e prilocaína do creme para as camadas epidérmica e dérmica da pele e proximidade dos recetores dérmicos da dor e terminações nervosas.

A lidocaína e a prilocaína são agentes anestésicos locais do tipo amida. Ambos estabilizam as membranas neuronais inibindo os fluxos iónicos necessários para o início e a condução de impulsos, produzindo assim uma anestesia local. A qualidade da anestesia depende do tempo de aplicação e da dose.

#### Pele

Emla é aplicado em pele íntegra sob um penso oclusivo. O tempo necessário para atingir um efeito anestésico fiável na pele íntegra é de 1 a 2 horas, dependendo do tipo de procedimento. O efeito anestésico local aumenta com tempos de aplicação longos de 1 a 2 horas na maioria das partes corporais, com exceção da pele facial e dos genitais masculinos. Pelo facto da pele facial ser fina e o fluxo de sangue ser superficial, o efeito anestésico local máximo é obtido após 30-60 minutos na testa e nas bochechas. Da mesma forma, a anestesia local dos genitais masculinos é alcançada após 15 minutos. A duração da anestesia após a aplicação de Emla durante 1 a 2 horas é de pelo menos 2 horas após a remoção do penso, exceto na face em que a duração é menor. Emla é igualmente eficaz e tem o mesmo início de ação anestésica em toda a gama de pigmentações da pele, de clara a escura (tipos de pele I a VI).

Em estudos clínicos de Emla aplicado na pele íntegra, não foram observadas diferenças quer a nível da segurança quer da eficácia (incluindo início de ação anestésica) entre doentes idosos (com idades compreendidas entre 65 e 96 anos) e doentes mais jovens.

Emla produz uma resposta vascular bifásica envolvendo uma vasoconstrição inicial seguida de uma vasodilatação no local de aplicação (ver secção 4.8). Independentemente da resposta vascular, Emla facilita o procedimento com agulha, em comparação com creme placebo. Em doentes com dermatite atópica, observa-se uma reação vascular semelhante mas de menor duração, com ocorrência de eritema após 30-60 minutos, indicando uma absorção mais rápida através da pele (ver secção 4.4). Emla pode causar um aumento transitório da espessura da pele, causada em parte pela hidratação da pele sob o penso oclusivo. A espessura da pele diminui ao longo de 15 minutos de exposição ao ar.

A profundidade da anestesia cutânea aumenta com o tempo de aplicação. Em 90% dos doentes, a anestesia é suficiente para a inserção de uma agulha de punção para biópsia (4 mm de diâmetro) até 2 mm de profundidade após 60 minutos, e até 3 mm após 120 minutos do tratamento com Emla.

A utilização de Emla antes das vacinas para sarampo-papeira-rubéola ou da intramuscular para difteria-tosse convulsa-tétano-poliomielite inativado-Haemophilus influenzae b ou Hepatite B não afeta a titulação média de anticorpos, a taxa de seroconversão, ou a proporção de doentes que atingem titulações de anticorpos pós-imunização protetoras ou positivas, quando comparado com doentes tratados com placebo.

#### Mucosa genital

A absorção a partir da mucosa genital é mais rápida e o início de ação é mais curto do que após a aplicação na pele.

Após 5-10 minutos da aplicação de Emla na mucosa genital feminina, a duração média da analgesia efetiva ao estímulo criado pelo laser de argônio que, produziu uma dor aguda e intermitente, foi de 15-20 minutos (com variações individuais entre 5 e 45 minutos).

#### Úlceras da perna

Na maioria dos doentes, a anestesia para limpeza de úlceras da perna é conseguida após 30 minutos de aplicação. Uma aplicação de 60 minutos pode ainda melhorar o efeito anestésico. O procedimento de limpeza deve começar no período de 10 minutos após a remoção do creme. Não existem dados clínicos disponíveis para um período de espera mais longo. Emla reduz a dor pós-operatória até 4 horas após o desbridamento. Emla reduz o número de sessões de limpeza necessárias à obtenção de uma úlcera limpa, em comparação com o desbridamento com placebo. Não foram observados efeitos negativos na cicatrização da úlcera ou flora bacteriana.

#### População pediátrica

Os estudos clínicos envolveram mais de 2.300 doentes pediátricos de todos os grupos etários e demonstraram eficácia na dor após inserção de agulha (venopunção, punção (canulação), vacinação SC e IM, punção lombar), tratamento a laser de lesões vasculares, e curetagem de molluscum contagiosum. Emla diminuiu a dor quer na inserção da agulha quer na injeção de vacinas. A eficácia analgésica aumentou de 15 para 90 minutos após aplicação sobre a pele normal, mas em lesões vasculares os 90 minutos não evidenciaram benefício sobre 60 minutos. Não houve benefício de Emla versus placebo na crioterapia de verrugas comuns com nitrogénio líquido. Não foi demonstrada eficácia adequada na circuncisão.

Onze estudos clínicos em recém-nascidos e lactentes demonstraram a ocorrência de picos nas concentrações de metemoglobina após 8 horas da administração de Emla epicutânea, que são clinicamente insignificantes nas posologias recomendadas, e retornam a valores normais após 12-13 horas. A formação de metemoglobina está relacionada com a acumulação da quantidade de prilocaína absorvida de forma percutânea, e pode assim prolongar os tempos de aplicação de Emla.

A utilização de Emla antes das vacinas para sarampo-papeira-rubéola ou da intramuscular para difteria-tosse convulsa-tétano-poliomielite inativado-Haemophilus influenzae b ou Hepatite B não afeta a titulação média de anticorpos, a taxa de seroconversão, ou a proporção de doentes que atingem titulações de anticorpos pós-imunização protetoras ou positivas, quando comparado com doentes tratados com placebo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção, distribuição, biotransformação e eliminação

A absorção sistêmica de lidocaína e de prilocaína de Emla é dependente da dose, da área de aplicação e do tempo de aplicação. Fatores adicionais incluem espessura da pele (que varia consoante as áreas do corpo), outras condições tais como as doenças cutâneas, e depilação. Após a aplicação nas úlceras da perna, as características da úlcera podem também afetar a absorção. As concentrações plasmáticas após o tratamento com Emla são 20-60% mais baixas para a prilocaína do que para lidocaína, dado o maior volume de distribuição e uma depuração mais rápida. A principal via de eliminação de lidocaína e prilocaína é a via do metabolismo hepático e os metabolitos são excretados via renal.

Contudo, a taxa de metabolismo e eliminação dos anestésicos locais após aplicação tópica de Emla são regulados pela taxa de absorção. Pelo que, uma diminuição na depuração, como em doentes com compromisso grave da função hepática, tem efeitos limitados nas concentrações plasmáticas sistêmicas após uma dose única de Emla, e após doses únicas repetidas uma vez por dia durante pouco tempo (até 10 dias).

Os sintomas de toxicidade de anestesia local tornam-se mais evidentes em concentrações plasmáticas de 5 a 10 mcg/ml de qualquer das substâncias ativas. Deve-se presumir que a toxicidade de lidocaína e prilocaína são aditivas.

### Pele íntegra

Após a aplicação na coxa de adultos (60 g de creme/400 cm<sup>2</sup> durante 3 horas), a extensão da absorção de lidocaína e de prilocaína foi de cerca de 5%. Foram atingidas as concentrações plasmáticas máximas (média 0,12 e 0,07 mcg/ml) aproximadamente 2-6 horas após a aplicação.

A extensão da absorção sistêmica foi de aproximadamente 10% após a aplicação na face (10 g/100 cm<sup>2</sup> durante 2 horas). As concentrações plasmáticas máximas (média de 0,16 a 0,06 mcg/ml) foram atingidas após aproximadamente 1,5-3 horas.

Em estudos de colheita parcial de pele para enxertos em adultos, a aplicação até 7 horas e 40 minutos na coxa ou parte superior do braço e numa área até 1.500 cm<sup>2</sup> resultou em concentrações plasmáticas máximas que não excederam 1,1 mcg/ml de lidocaína e 0,2 mcg/ml de prilocaína.

### Mucosa genital

Após a aplicação de 10 g de Emla durante 10 minutos na mucosa vaginal, as concentrações plasmáticas máximas de lidocaína e prilocaína (média 0,18 mcg/ml e 0,15 mcg/ml, respetivamente) foram atingidas após 20-45 minutos.

### Úlcera de perna

Após uma única aplicação de 5 a 10 g de Emla nas úlceras da perna com uma área até 64 cm<sup>2</sup>, durante 30 minutos, as concentrações plasmáticas máximas de lidocaína (intervalo 0,05-0,25 mcg/ml, com um valor individual de 0,84 mcg/ml) e de prilocaína (0,02-0,08 mcg/ml) foram atingidas no período de 1 a 2,5 horas.

Após um período de aplicação de 24 horas nas úlceras da perna com uma área até 50-100 cm<sup>2</sup>, as concentrações plasmáticas máximas de lidocaína (0,19-0,71 mcg/ml) e de prilocaína (0,06-0,28 mcg/ml) foram atingidas no período de 2 a 4 horas.

Após aplicação repetida de 2-10 g de Emla nas úlceras da perna com uma área até 62 cm<sup>2</sup>, durante 30-60 minutos, 3-7 vezes por semana, num máximo de 15 doses, durante um período de 1 mês, não houve aparentemente acumulação no plasma de lidocaína e dos seus metabolitos monoglicinexilidina e 2,6-xilidina, ou de prilocaína e do seu metabolito orto-toluidina. As concentrações plasmáticas máximas observadas para a lidocaína, monoglicinexilidina e 2,6-xilidina foram de 0,41; 0,03 e 0,01 mcg/ml respetivamente. As concentrações plasmáticas máximas observadas para a prilocaína e orto-toluidina foram de 0,08 mcg/ml e 0,01 mcg/ml respetivamente.

Após aplicação repetida de 10 g de Emla nas úlceras da perna crónicas com uma área entre 62-160 cm<sup>2</sup>, durante 60 minutos, uma vez por dia, durante 10 dias consecutivos, a média das concentrações plasmáticas máximas do somatório das concentrações de lidocaína e prilocaína foi 0,6 mcg/ml. A concentração máxima não depende da idade do doente mas está significativamente ( $p < 0,01$ ) relacionada com o tamanho da área da úlcera. O aumento da área da úlcera em 1 cm<sup>2</sup> resulta num aumento da C<sub>max</sub> para o somatório das concentrações de lidocaína e prilocaína de 7,2 ng/ml. O somatório das concentrações plasmáticas máximas de lidocaína e prilocaína é inferior a um terço das associadas com reações tóxicas, sem acumulação aparente acima de 10 dias.

#### Populações especiais

##### Doentes idosos

As concentrações plasmáticas de lidocaína e prilocaína após a aplicação de Emla na pele íntegra em ambos os doentes geriátricos e não-geriátricos são muito baixas e encontram-se muito abaixo de níveis potencialmente tóxicos.

##### População pediátrica

As concentrações plasmáticas máximas de lidocaína e prilocaína após aplicação de Emla em doentes pediátricos de idades diferentes também estão abaixo de níveis potencialmente tóxicos. Ver tabela 4.

Tabela 4. Concentrações plasmáticas de lidocaína e prilocaína em grupos etários pediátricos dos 0 meses aos 8 anos de idade

Idade	Quantidade de creme aplicada	Duração da aplicação do creme na pele	Concentração plasmática [ng/ml]	
			Lidocaína	Prilocaína
0 - 3 meses	1 g/10 cm <sup>2</sup>	1 hora	135	107
3 - 12 meses	2 g/16 cm <sup>2</sup>	4 horas	155	131
2 - 3 anos	10 g/100 cm <sup>2</sup>	2 horas	315	215
6 - 8 anos	10-16 g/100-160 cm <sup>2</sup> (1 g/10 cm <sup>2</sup> )	2 horas	299	110

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos efetuados com animais, a toxicidade observada após a administração de doses elevadas de lidocaína ou prilocaína, isoladamente ou em associação, traduziu-se em efeitos nos sistemas nervoso central e cardiovascular. Quando a lidocaína e a prilocaína foram associadas, apenas foram observados efeitos aditivos, sem qualquer indicação de sinergismo ou toxicidade

inesperada. Ambas as substâncias ativas demonstraram possuir uma toxicidade aguda oral reduzida, proporcionando uma boa margem de segurança na eventualidade de Emla ser inadvertidamente deglutido. Em estudos de toxicidade reprodutiva, os efeitos embriotóxicos ou fetotóxicos de lidocaína foram detetados em doses de 25 mg/kg SC no coelho e para doses iniciais de prilocaína de 100 mg/kg IM no rato. Em doses abaixo do intervalo tóxico materno no rato, a lidocaína não teve efeito no desenvolvimento pós-natal da ninhada. Não foi observado compromisso da fertilidade dos ratos macho e fêmea por lidocaína ou prilocaína. A lidocaína atravessa a barreira placentária por meio de difusão simples. A razão da dose embriofetal para a concentração de soro materno é 0,4 a 1,3.

Nenhum dos anestésicos locais demonstrou um potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade in vitro ou in vivo. Não foram efetuados testes de carcinogenicidade com a lidocaína ou a prilocaína isoladamente ou em associação, devido à indicação e duração do uso terapêutico destas substâncias ativas.

O metabolito da lidocaína, a 2,6-dimetilanilina e o metabolito da prilocaína, a  $\sigma$ -toluidina evidenciaram atividade mutagénica. Estes metabolitos demonstraram ter potencial carcinogénico em estudos toxicológicos pré-clínicos de avaliação da exposição crónica. As avaliações do risco comparando os níveis máximos calculados de exposição humana a partir da utilização intermitente de lidocaína e prilocaína, com a exposição utilizada em estudos pré-clínicos, indicam uma ampla margem de segurança para utilização clínica.

Estudos de tolerabilidade local utilizando uma mistura de lidocaína e prilocaína 1:1 (p/p), sob a forma de emulsão, creme ou gel, indicam que estas formulações são bem toleradas quando aplicadas em pele íntegra e lesionada e em membranas mucosas.

Num estudo realizado em animais, foi observada uma reação irritativa marcante após uma única administração ocular de uma emulsão de 50 mg/g de lidocaína + prilocaína 1:1 (p/p). Esta é a mesma concentração dos anestésicos locais e uma formulação semelhante à de Emla. Esta reação ocular poderá ter sido influenciada pelo elevado valor de pH da formulação da emulsão (aproximadamente 9), mas provavelmente será também um resultado do potencial irritativo dos próprios anestésicos locais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Carbómero, hidroxistearato de macroglicérol, hidróxido de sódio e água purificada.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Não congelar.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga de alumínio flexível, revestida internamente com verniz protetor.

Disponível em bisnagas com 5 g de creme.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Pessoas que frequentemente aplicam ou removem o creme devem garantir que o contacto é evitado de modo a prevenir o desenvolvimento de hipersensibilidade.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Rua Humberto Madeira, 7

Queluz de Baixo

2730-097 Barcarena

Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2443588 – 5 bisnagas com 5 g de creme, 25 mg/g + 25 mg/g, bisnaga de alumínio

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 setembro 1996

Data da última renovação: 27 setembro 2001

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO