

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ROMLA 25 mg/25 mg/g cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de cremă conține lidocaină 25 mg și prilocaină 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Ulei de ricin polioxil hidrogenat 19 mg per 1 gram de cremă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă

ROMLA este o cremă moale, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ROMLA este indicat pentru:

- Anestezia locală a tegumentului în cazul:
 - inserției unui ac, de exemplu, catetere intravenoase sau recoltare de sânge;
 - procedurilor chirurgicale superficiale;la adulți, adolescenți și copii.
- Anestezia locală a mucoasei genitale, de exemplu, înainte de proceduri chirurgicale superficiale sau anestezie prin infiltrație; la adulți și adolescenți cu vârstă ≥ 12 ani.
- Anestezia locală a ulcerelor de la nivelul membrelor inferioare, în vederea facilitării curățării/debridării mecanice, doar la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea ROMLA la nivelul mucoasei genitale, tegumentelor din zona organelor genitale și pe ulcercele de la nivelul membrelor inferioare se efectuează de către personalul medical.

Doze

Adulți și adolescenți

Detaliile privind Indicațiile sau Procedurile pentru utilizare, împreună cu Dozele și Timpul de Aplicare sunt furnizate în Tabelele 1 și 2.

Pentru mai multe detalii privind utilizarea adecvată a medicamentului în cadrul acestor proceduri, vă rugăm consultați punctul *Mod de administrare*.

Tabel 1. Adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani

Indicație/Procedură	Doze și Timp de Aplicare
Tegument	
Proceduri minore, de exemplu, inserția acului și tratamentul chirurgical al leziunilor localizate.	2 g (aproximativ jumătate dintr-un tub de 5 g) sau aproximativ 1,5 g / 10 cm ² timp de 1 până la 5 ore ¹⁾ .
Proceduri dermatologice pe tegument proaspăt ras, pe zone mari, de exemplu îndepărtarea pilozității cu laser (auto-aplicare de către pacient)	Doza maximă recomandată: 60 g. Aria maximă recomandată pentru tratament: 600 cm ² pentru minim 1 oră, maxim 5 ore ¹⁾ .
Proceduri chirurgicale dermatologice pe arii mai mari, efectuate în spital, de exemplu pentru grefă cutanată.	Aproximativ 1,5-2 g/10 cm ² timp de 2 până la 5 ore ¹⁾ .
Tegumentul organelor genitale masculine Înainte de administrarea injectabilă a anestezicelor locale	1 g/10 cm ² pentru 15 minute
Tegumentul organelor genitale feminine Înainte de administrarea injectabilă a anestezicelor locale ²⁾	1-2 g/10 cm ² pentru 60 minute
Mucoasa genitală	
Tratamentul chirurgical al leziunilor localizate, de exemplu, excizia condiloamelor genitale (condylomata acuminata) și înainte de administrarea injectabilă a anestezicelor locale.	Aproximativ 5-10 g de cremă timp de 5-10 minute ^{1) 3) 4)} .
Înainte de chiuretajul cervical	10 g de cremă, administrată la nivelul fornixurilor vaginale laterale timp de 10 minute.
Ulcer(e) la nivelul membrelor inferioare	
<u>Doar la adulți</u> Curățare/debridare mecanică	Aproximativ 1-2 g/10 cm ² până la un total de 10 g la nivelul ulcerului (ulcerelor) de la nivelul membrelor inferioare ³⁾⁵⁾ . Timp de aplicare: 30-60 minute.

¹⁾ După o perioadă mai lungă de aplicare, anestezia se reduce.

²⁾ În cazul tegumentului organelor genitale feminine, ROMLA aplicat în monoterapie pentru 60 sau 90 de minute nu furnizează anestezie suficientă pentru termocauterizarea sau diatermia condiloamelor genitale.

³⁾ Concentrațiile plasmatice nu au fost determinate la pacienții tratați cu doze >10 g (vezi și pct. 5.2).

⁴⁾ La adolescenții cu greutate mai mică de 20 kg, doza maximă de ROMLA aplicată pe mucoasa genitală trebuie redusă proporțional.

⁵⁾ ROMLA a fost utilizat pentru tratamentul ulcerelor membrelor inferioare de până la 15 ori, într-un interval de 1 până la 2 luni, fără pierderea eficacității sau creșterea numărului sau severității evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți

Tabel 2 Copii cu vârsta între 0-11 ani

Grup de vârstă	Procedură	Doză și Timp de Aplicare
	Proceduri minore, de exemplu, inserția acului și tratamentul chirurgical al leziunilor localizate.	Aproximativ 1 g/10 cm ² timp de o oră (vezi detalii mai jos)
Nou-născuți și sugari 0-2 luni ^{1) 2) 3)}		Până la 1 g și 10 cm ² timp de o oră ⁴⁾
Sugari 3-11 luni ¹⁾²⁾		Până la 2 g și 20 cm ² timp de o oră ⁵⁾
Copii 1-5 ani		Până la 10 g și 100 cm ² timp

		de 1-5 ore ⁶⁾
Copii 6-11 ani		Până la 20 g și 200 cm ² timp de 1-5 ore ⁶⁾
Copii și adolescenți cu dermatită atopică	înainte de îndepărtarea leziunilor de <i>Molluscum contagiosum</i>	Timp de aplicare: 30 minute

¹⁾ Pentru nou-născuții la termen și copiii cu vârsta sub 3 luni, trebuie aplicată o singură doză în decurs de 24 de ore. Pentru copiii cu vârsta mai mare de 3 luni, într-un interval de 24 de ore se pot administra maxim 2 doze, separate de un interval de cel puțin 12 ore, vezi pct. 4.4 și 4.8.

²⁾ ROMLA nu trebuie utilizat la copiii cu vârstă până la 12 luni tratați cu medicamente care induc methemoglobinemie, din cauza problemelor legate de siguranță, vezi pct. 4.4 și 4.8.

³⁾ ROMLA nu trebuie utilizat la copiii prematuri, cu vârste gestaționale mai mici de 37 de săptămâni, din cauza problemelor legate de siguranță, vezi pct. 4.4.

⁴⁾ Aplicarea pentru > 1 oră nu a fost documentată.

⁵⁾ Nu s-a observat nicio creștere clinic semnificativă a concentrației de methemoglobină după o aplicare cu durată de până la 4 ore și pe o suprafață de 16 cm².

⁶⁾ După o perioadă mai lungă de aplicare, anestezia se reduce.

Siguranța și eficacitatea utilizării ROMLA la nivelul tegumentului organelor genitale și mucoasei genitale la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Datele disponibile referitoare la copii și adolescenți nu demonstrează eficacitate adecvată în cazul circumciziei.

Vârstnici

Nu este necesară reducerea dozei pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Reducerea dozei unice nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară reducerea dozei pentru pacienții cu funcție renală limitată.

Mod de administrare

Administrare cutanată

Membrana protectoare a tubului se perforază cu ajutorul capacului.

Un gram de ROMLA rezultat prin apăsarea unui tub a 30 g reprezintă aproximativ 3,5 cm de cremă. În cazul în care este necesar un nivel ridicat de acuratețe a dozei pentru prevenirea supradozajului (de exemplu, la doze care se apropie de doza maximă la nou-născuți sau dacă sunt necesare două aplicări într-un interval de 24 de ore), se poate utiliza o seringă – în acest caz 1 ml = 1 g.

Un strat gros de ROMLA trebuie aplicat la nivelul tegumentului, inclusiv la nivelul tegumentului organelor genitale, sub un pansament ocluziv. Pentru aplicări pe zone mai mari, ca în cazul grefei cutanate, peste pansamentul ocluziv trebuie aplicat un bandaj elastic, pentru a asigura o distribuție egală a cremei și pentru a proteja zona respectivă. În cazul dermatitei atopice, timpul de aplicare trebuie redus.

Pentru proceduri la nivelul mucoasei genitale, nu este necesar pansamentul ocluziv. Procedura trebuie să înceapă imediat după îndepărtarea stratului de cremă.

Pentru proceduri la nivelul ulcerelor membrelor inferioare, trebuie aplicat un strat gros de ROMLA, sub un pansament ocluziv.

După îndepărtarea stratului de cremă, toaletarea trebuie să înceapă fără întârziere.

Tubul ROMLA este destinat pentru o singură utilizare în cazul ulcerelor de la nivelul membrelor inferioare. Tubul împreună cu orice material rezidual trebuie aruncat de fiecare dată după ce un pacient este tratat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la lidocaină și/sau prilocaină sau alte anestezice locale de tip amidic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu deficit genetic de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază sau methemoglobinemie ereditară sau idiopatică au o susceptibilitate mai mare de a prezenta semne de methemoglobinemie indusă de substanțele active. La pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, antidotul albastru de metilen este ineficient în reducerea methemoglobinei și poate să determine el însuși oxidarea hemoglobinei și, de aceea, terapia cu albastru de metilen nu poate fi administrată.

Din cauza datelor insuficiente privind absorbția, ROMLA nu trebuie aplicat pe plăgi deschise (cu excepția ulcerelor de la nivelul membrelor inferioare).

Pe baza absorbției potențial crescute de la nivelul tegumentului proaspăt ras, este important să se urmeze recomandările legate de doză, arie și timp de aplicare (vezi pct. 4.2).

Se recomandă prudență în cazul aplicării ROMLA la pacienții cu dermatită atopică. Un timp de aplicare mai scurt, 15 – 30 de minute, poate fi suficient (vezi pct. 5.1). La pacienții cu dermatită atopică, aplicarea pe perioade mai lungi de 30 de minute poate duce la o incidență crescută a reacțiilor vasculare locale, în special eritem la nivelul locului de aplicare și, în unele cazuri, peteșii și purpură (vezi pct. 4.8). Înainte de îndepărtarea formațiunilor cutanate de *Molluscum contagiosum* la copiii cu dermatită atopică, este recomandată aplicarea cremei timp de 30 de minute.

Atunci când se aplică în apropierea ochilor, ROMLA trebuie utilizat cu atenție suplimentară, deoarece poate determina iritație oculară. De asemenea, pierderea reflexelor protectoare pot duce la iritație și, posibil, la abraziune corneeană. În cazul contactului, ochiul trebuie curățat imediat cu apă sau soluție de clorură de sodiu și protejat până la restabilirea sensibilității.

ROMLA nu trebuie aplicat în cazul afectării timpanului. Testele de laborator efectuate la animale au arătat că ROMLA are un efect ototoxic atunci când este instilat în urechea medie. Totuși, animalele cu timpan intact nu au prezentat nicio afectare atunci când au fost expuse la ROMLA în canalul auditiv extern.

Pacienții tratați cu antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă) trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luată în considerare monitorizarea ECG, deoarece efectele cardiace pot fi aditive.

Lidocaina și prilocaina au proprietăți bactericide și antivirale la concentrații mai mari de 0,5-2%. Din acest motiv, deși un studiu clinic sugerează că răspunsul la imunizare, evaluat prin formarea locală a unei vezicule, nu este afectat atunci când ROMLA este utilizat înainte de vaccinarea BCG, injectarea intradermică a vaccinurilor cu microorganisme vii trebuie monitorizată.

ROMLA conține ulei de ricin polioxil hidrogenat care poate provoca reacții adverse la nivelul pielii.

Copii și adolescenți

Studiile nu au putut demonstra eficacitatea ROMLA la nou-născuți în cazul recoltării din călcâi cu ajutorul lanțetei.

La nou-născuți/copii cu vârsta sub 3 luni se observă frecvent o creștere tranzitorie, clinic ne semnificativă, a concentrației de methemoglobină, cu durată de până la 12 ore după aplicarea ROMLA în doza recomandată.

Dacă doza recomandată este depășită, pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse sistemice secundare methemoglobinemiei (vezi pct. 4.2, 4.8 și 4.9).

ROMLA nu trebuie utilizat

- la nou-născuți/copii cu vârsta până la 12 luni tratați concomitent cu medicamente care induc methemoglobinemie;
- la copii prematuri cu vârste gestaționale mai mici de 37 săptămâni, deoarece prezintă riscul de dezvoltare a unor concentrații crescute de methemoglobină.

Siguranța și eficacitatea utilizării ROMLA la nivelul tegumentului organelor genitale și mucoasei genitale la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Datele disponibile la copii și adolescenți nu demonstrează eficacitate adecvată în cazul circumciziei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Prilocaina în doze mari poate determina o creștere a concentrației de methemoglobină, în special în cazul administrării concomitente cu medicamente care induc methemoglobinemie (de exemplu, sulfonamide, nitrofurantoină, fenitoină, fenobarbital). Această listă nu este exhaustivă.

În cazul dozelor mari de ROMLA, trebuie luat în considerare riscul unei toxicități sistemice suplimentare la pacienții tratați cu alte anestezice locale sau medicamente asemănătoare ca structură cu anestezicele locale, deoarece efectele toxice sunt aditive.

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea între lidocaină/prilocaină și antiaritmicele din clasa III (de exemplu, amiodarona), dar se recomandă prudență (vezi și pct. 4.4).

Medicamentele care reduc clearance-ul lidocainei (de exemplu, cimetidina sau beta-blocantele) pot determina concentrații plasmatice potențial toxice atunci când lidocaina este administrată în mod repetat în doze mari, pentru o perioadă lungă de timp.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile la copii. Este posibil ca interacțiunile să fie similare cu cele de la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deși aplicația topică este asociată doar cu un nivel scăzut de absorbție sistemică, ROMLA trebuie utilizat cu prudență la femeile gravide, deoarece nu sunt disponibile suficiente date privind utilizarea ROMLA la femeile gravide. Cu toate acestea, studiile efectuate la animale nu indică niciun efect negativ direct sau indirect asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. S-a raportat toxicitate asupra funcției de reproducere la administrarea subcutanată/intramusculară a unor doze mari de lidocaină sau prilocaină, care depășesc cu mult expunerea rezultată din aplicațiile topice (vezi pct. 5.3).

Lidocaina și prilocaina traversează bariera placentară și pot fi absorbite de țesuturile fetale. Este rezonabil să se presupună că lidocaina și prilocaina au fost utilizate la un număr mare de femei gravide și femei aflate la vârstă fertilă. Până în prezent, nu s-au raportat tulburări specifice ale procesului reproductiv, ca de exemplu, o incidență crescută a malformațiilor sau alte efecte nocive directe sau indirecte asupra fătului.

Alăptarea

Lidocaina și, după toate probabilitățile, prilocaina sunt excretate în laptele matern, dar în cantități

atât de mici încât, în general, nu există niciun risc de afectare a copilului la dozele terapeutice. ROMLA se poate utiliza pe perioada alăptării, dacă este indicat din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că fertilitatea șobolanilor masculi sau femele nu a fost afectată (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ROMLA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje atunci când se utilizează în dozele recomandate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent observate reacții adverse la medicament sunt legate de condițiile de la locul de administrare (reacții locale tranzitorii la locul de aplicare) și raportate ca frecvente.

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă tabelară

Frecvența reacțiilor adverse la medicament în cazul tratamentului cu ROMLA este prezentată sub formă tabelară mai jos. Tabelul se bazează pe evenimentele adverse raportate în studiile clinice și/sau utilizarea după punerea pe piață. Frecvența reacțiilor adverse este menționată în funcție de Clasificarea MedDRA pe organe și sisteme (ASO) și de termenul preferat.

În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 3. Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice			Methemoglobinemie ¹
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate ^{1, 2, 3}
Tulburări oculare			Iritație corneană ¹
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Purpură ¹ , peteșii ¹ (în special după perioade mai lungi de aplicare la copiii cu dermatită atopică sau infecție cutanată cu <i>Molluscum contagiosum</i>)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de arsură ^{2, 3} Prurit la nivelul locului de aplicare ^{2, 3} Eritem la nivelul locului de aplicare ^{1, 2, 3} Edem la nivelul	Senzație de arsură ¹ Iritație la nivelul locului de aplicare ³ Prurit la nivelul locului de aplicare ¹ Parestezii la nivelul locului de aplicare ² așa cum sunt furnicăturile	

	locului de aplicare ^{1, 2, 3}	Căldură la nivelul locului de aplicare ¹	
	Căldură la nivelul locului de aplicare ^{2, 3}		
	Paloare la nivelul locului de aplicare ^{1, 2, 3}		

¹Tegument

²Mucoasa genitală

³Ulcer la nivelul membrelor inferioare

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse sunt similare la grupele de vârstă copii și adolescenți și adulți, cu excepția methemoglobinemiei, care este mai frecvent observată, adeseori în legătură cu supradozajul (vezi pct. 4.9), la nou-născuți și copii cu vârste între 0 și 12 luni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri rare de methemoglobinemie clinic semnificativă. Prilocaina în doze mari poate determina creșterea concentrațiilor de methemoglobină, în special la pacienții cu sensibilitate crescută (pct. 4.4), în cazul administrărilor prea frecvente la nou-născuți și copii cu vârstă mai mică de 12 luni (pct. 4.2) și în cazul administrării concomitente cu medicamente care induc methemoglobinemie (de exemplu, sulfonamide, nitrofurantoină, fenitoină și fenobarbital). Trebuie avut în vedere că valorile de la puls-oximetrie pot supraestima saturația exactă a oxigenului în cazul unei fracțiuni crescute de methemoglobină; de aceea, în cazul unei suspiciuni de methemoglobinemie, poate fi mai utilă monitorizarea saturației de oxigen prin co-oximetrie.

Methemoglobinemia semnificativă clinic trebuie tratată cu albastru de metilen prin injecție intravenoasă lentă (vezi și pct. 4.4).

Dacă apar alte simptome de toxicitate sistemică, se anticipează că semnele sunt similare ca manifestare celor care apar la administrarea pe alte căi a anestezicelor locale. Toxicitatea anestezicelor locale se manifestă prin simptome de excitație a sistemului nervos și, în cazurile severe, efect deprimant central asupra sistemului nervos și cardiovascular. Simptomele neurologice severe (convulsii, deprimare a SNC) trebuie tratate simptomatic prin susținere respiratorie și administrare de medicamente anticonvulsivante; semnele circulatorii se tratează conform recomandărilor pentru resuscitare.

Deoarece rata de absorbție de la nivelul tegumentului intact este lentă, pacienții care prezintă semne de toxicitate trebuie ținuți sub observație câteva ore după instituirea tratamentului de urgență.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice locale, amide, codul ATC: N01BB20

Mecanism de acțiune

ROMLA asigură anestezie dermică prin eliberarea lidocainei și prilocainei din cremă în straturile tegumentare epiderm și derm și în proximitatea receptorilor algici și a terminațiilor nervoase de la nivel cutanat.

Lidocaina și prilocaina sunt anestezice locale de tip amidic. Ambele stabilizează membranele neuronale prin inhibarea fluxului de ioni necesari pentru inițierea și conducerea impulsurilor, producând astfel anestezie locală. Calitatea anesteziei depinde de timpul de aplicare și doză.

Tegument

ROMLA se aplică pe tegumentul intact, sub un pansament ocluziv. Timpul necesar pentru obținerea unei anestezii sigure a tegumentului intact este de 1 până la 2 ore, în funcție de tipul procedurii. Efectul anestezic local este mai bun în cazul unui timp de aplicare mai lung, de 1 până la 2 ore pentru majoritatea părților corpului, cu excepția tegumentului facial și de la nivelul organelor genitale masculine. Datorită tegumentului facial subțire și al fluxului sanguin tisular crescut, efectul anestezic local maxim se obține după 30 – 60 de minute la nivelul frunții și obrazilor. Similar, anestezia locală a organelor genitale masculine se obține după 15 minute. Durata anesteziei după aplicarea ROMLA pentru 1 – 2 ore este de cel puțin 2 ore după îndepărtarea pansamentului, cu excepția feței, unde durata este mai scurtă. ROMLA are aceeași eficiență și același timp de debut al anesteziei pentru mai multe categorii de pigment al tegumentului, de la deschis la închis (fototip I - VI).

În studiile clinice cu crema cu lidocaină/prilocaină aplicată pe tegumentul intact, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea (inclusiv timpul de debut al anesteziei) între pacienții vârstnici (cu vârste între 65 - 96 de ani) și pacienții mai tineri.

Crema cu lidocaină/prilocaină determină un răspuns vascular bifazic, implicând inițial vasoconstricție, urmată de vasodilatație la nivelul locului de aplicare (vezi pct. 4.8). Indiferent de răspunsul vascular, crema cu lidocaină/prilocaină facilitează procedurile cu inserție de ace, în comparație cu crema placebo. La pacienții cu dermatită atopică este observată o reacție vasculară similară, dar mai scurtă, cu apariția unui eritem după 30 – 60 de minute, ceea ce indică o absorbție mai rapidă la nivelul tegumentului (vezi pct. 4.4). ROMLA poate determina îngroșarea tranzitorie a tegumentului, parțial determinată de hidratarea cutanată sub pansamentul ocluziv. Îngroșarea tegumentară se reduce după o expunere de 15 minute la aer.

Profundimea anesteziei cutanate crește cu timpul de aplicare. La 90% dintre pacienți, după administrare ROMLA, anestezia este suficientă pentru inserția acului de biopsie (diametru de 4 mm), la o adâncime de 2 mm după 60 de minute și la o adâncime de 3 mm după 120 de minute.

Utilizarea cremei cu lidocaină/prilocaină înainte de efectuarea vaccinurilor anti-rujeolă-oreion-rubeolă sau de administrarea intramusculară a vaccinurilor anti-diftero-tetano-pertussis-poliomielitic cu virus inactivat-*Haemophilus influenzae b* sau anti-hepatitic B nu influențează titrurile medii ale anticorpilor, rata sero-conversiei sau ponderea pacienților care au obținut un titru de anticorpi protector sau pozitiv post-imunizare, în comparație cu pacienții din grupul cu placebo.

Mucoasa genitală

Absorbția de la nivelul mucoasei genitale este mai rapidă și timpul de debut al acțiunii este mai scurt decât în cazul aplicării tegumentare.

După o aplicație cu durata de 5-10 minute a cremei cu lidocaină/prilocaină la nivelul mucoasei genitale feminine, durata medie a analgeziei eficiente la un stimul cu laser cu argon, care a produs o durere ascuțită, înțepătoare a fost de 15-20 de minute (variații individuale între 5 și 45 minute).

Ulcere la nivelul membrelor inferioare

O anestezie sigură pentru toaletarea ulcerelor de la nivelul membrelor inferioare este obținută după o aplicație cu durată de 30 de minute pentru majoritatea pacienților. Un timp de aplicare de 60 de minute poate îmbunătăți în continuare anestezia. Procedura de toaletare trebuie să înceapă într-un interval de 10 minute de la îndepărtarea stratului de cremă. Nu sunt disponibile datele clinice provenite în urma unei perioade mai lungi de așteptare. Crema cu lidocaină/prilocaină determină reducerea durerii post-operatorii până la 4 ore după debridare. Crema cu lidocaină/prilocaină determină reducerea numărului de sesiuni de toaletare necesare pentru a obține un ulcer cu margini curate, în comparație cu debridarea efectuată cu crema cu placebo. Nu s-au observat efecte negative în ceea ce privește vindecarea ulcerului sau flora bacteriană.

Copii și adolescenți

Studiile clinice au implicat mai mult de 2300 de pacienți copii și adolescenți, din toate grupele de vârstă și au demonstrat eficacitatea în ceea ce privește durerea asociată cu inserția acului (puncție venoasă, cateterizare venoasă, vaccinări subcutanate și intramusculare, puncție lombară), tratamentul laser al leziunilor vasculare și îndepărtarea formațiunilor cutanate de *Molluscum Contagiosum*. Crema cu lidocaină/prilocaină determină diminuarea durerii, atât în cazul inserției acului, cât și al injecției de la vaccinare. Eficacitatea analgezică a crescut de la 15 la 90 de minute în cazul aplicării pe tegumentul normal, dar în cazul unei leziuni vasculare, 90 de minute de aplicare nu au furnizat niciun beneficiu, comparativ cu aplicarea de 60 de minute. Nu s-a observat niciun beneficiu al cremei cu lidocaină/prilocaină versus placebo în ceea ce privește crioterapia cu azot lichid pentru condiloamele obișnuite. În ceea ce privește circumcizia, nu s-a putut demonstra eficacitatea adecvată.

Unsprezece studii clinice efectuate la nou-născuți și copii au arătat că acele concentrații maxime de methemoglobină care apar la aproximativ 8 ore după administrarea epicutanată a cremei cu lidocaină/prilocaină sunt nesemnificative clinic dacă se utilizează doza recomandată și revin la valorile normale după aproximativ 12-13 ore. Formarea methemoglobinei este legată de cumulara cantității de prilocaină absorbită percutanat și, de aceea, poate crește în caz de durate prelungite de aplicare a cremei cu lidocaină/prilocaină.

Utilizarea cremei cu lidocaină/prilocaină înainte de efectuarea vaccinurilor anti-rujeolă-oreion-rubeolă sau de administrarea intramusculară a vaccinurilor anti-diftero-tetano-pertussis-poliomielitic cu virus inactivat-*Haemophilus influenzae b* sau anti-hepatitic B nu influențează titrurile medii ale anticorpilor, rata sero-conversiei sau ponderea pacienților care au obținut un titru de anticorpi protector sau pozitiv post-imunizare, în comparație cu pacienții din grupul cu placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare

Absorbția sistemică a lidocainei și prilocainei din crema cu lidocaină/prilocaină este dependentă de doză, suprafața pe care se aplică și timpul de aplicare. Factorii suplimentari includ grosimea tegumentului (care variază în zone diferite ale corpului), alte situații precum afecțiuni cutanate și prezența tegumentului ras. După aplicarea la nivelul ulcerelor membrelor inferioare, caracteristicile ulcerelor pot afecta, de asemenea, absorbția. După tratamentul cu cremă cu lidocaină/prilocaină, concentrațiile plasmatice sunt cu 20-60% mai mici în cazul prilocainei față de lidocaină, datorită unui volum mai mare de distribuție și unui clearance mai rapid. Calea majoră de eliminare a lidocainei și prilocainei se realizează prin metabolizare hepatică, iar metaboliții sunt excretați renal. Totuși, rata de metabolizare și eliminare a anestezicelor locale după aplicarea topică a cremei cu lidocaină/prilocaină este guvernată de rata absorbției. De aceea, o scădere a clearance-ului, ca în cazul pacienților cu funcție hepatică sever afectată, are efecte limitate asupra concentrațiilor plasmatice sistemice după administrarea unei doze unice de cremă cu lidocaină/prilocaină și după administrarea de doze unice zilnice repetate pe termen scurt (până la 10 zile).

Simptomele de toxicitate a anesteziei locale devin din ce în ce mai prezente la concentrații plasmatice ale oricăroră dintre substanțele active cuprinse între 5 și 10 μg/ml. Trebuie presupus că toxicitatea lidocainei și prilocainei este aditivă.

Tegument intact

După aplicarea la nivelul coapsei la adulți (60 g cremă/400 cm² timp de 3 ore), gradul de absorbție a fost de aproximativ 5% pentru lidocaină și prilocaină. Concentrațiile plasmatice maxime (medie de 0,12 și 0,07 μg/ml) au fost obținute după aproximativ 2-6 ore după aplicare.

Gradul de absorbție sistemică a fost de aproximativ 10% după aplicarea la nivelul feței (10 g/100 cm² timp de 2 ore). Concentrațiile plasmatice maxime (medie de 0,16 și 0,06 μg/ml) au fost obținute după aproximativ 1,5-3 ore.

În studiile cu grefe cutanate la adulți, aplicațiile cu durată de până la 7 ore și 40 minute la nivelul coapsei sau porțiunii superioare a brațului pe o suprafață de până la 1500 cm² au determinat concentrații plasmatice maxime care nu au depășit 1,1 μg/ml pentru lidocaină și 0,2 μg/ml pentru prilocaină.

Mucoasa genitală

După aplicarea a 10 g cremă cu lidocaină/prilocaină timp de 10 minute la nivelul mucoasei vaginale, concentrațiile plasmatice maxime de lidocaină și prilocaină (medii de 0,18 μg/ml și, respectiv, 0,15 μg/ml) au fost obținute după 20-45 minute.

Ulcer la nivelul membrelor inferioare

După o singură aplicare de 5 până la 10 g de cremă cu lidocaină/prilocaină la nivelul ulcerului membrelor inferioare, pe o arie de până la 64 cm², timp de 30 de minute, concentrațiile plasmatice maxime de lidocaină (interval 0,05-0,25 μg/ml, o singură valoare individuală de 0,84 μg/ml) și de prilocaină (0,02-0,08 μg/ml) au fost atinse într-un interval cuprins între 1 și 2,5 ore.

După o perioadă de 24 de ore de aplicare la nivelul ulcerelor membrelor inferioare pe o suprafață de până la 50-100 cm², concentrațiile plasmatice maxime de lidocaină (0,19-0,71 μg/ml) și prilocaină (0,06-0,28 μg/ml) au fost atinse de obicei în interval de 2 până la 4 ore.

După aplicații repetate de 2-10 g cremă cu lidocaină/prilocaină la nivelul ulcerelor membrelor inferioare, pe o suprafață de până la 62 cm², timp de 30-60 minute, de 3-7 ori pe săptămână, până la 15 doze într-o perioadă de o lună, nu s-a observat nicio acumulare la nivel plasmatic a lidocainei și metabolizilor săi monoglicinxilididă și 2,6-xilidină sau a prilocainei și metabolitului său orto-toluidină. Concentrațiile plasmatice maxime observate pentru lidocaină, monoglicinxilididă și 2,6-xilidină au fost 0,41, 0,03 și respectiv 0,01 μg/ml. Concentrațiile plasmatice maxime observate pentru prilocaină și orto-toluidină au fost 0,08 μg/ml și, respectiv, 0,01 μg/ml.

După aplicații repetate de 10 g cremă cu lidocaină/prilocaină la nivelul ulcerelor cronice ale membrelor inferioare, pe o suprafață între 62-160 cm², timp de 60 minute, o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive, concentrația plasmatică medie a sumei concentrațiilor de lidocaină și prilocaină a fost 0,6 μg/ml. Concentrația plasmatică maximă nu depinde de vârsta pacientului, dar este semnificativ asociată ($p < 0,01$) cu mărimea ariei ulcerului. Creșterea ariei ulcerului cu 1 cm² determină creșterea C_{max} a sumei concentrațiilor de lidocaină și prilocaină cu 7,2 ng/ml. Suma concentrațiilor plasmatice maxime de lidocaină și prilocaină este mai mică de o treime față de cele asociate cu reacțiile toxice, fără nicio acumulare aparentă în decurs de 10 zile.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Concentrațiile plasmatice de lidocaină și prilocaină atât la pacienții vârstnici, cât și la cei mai tineri, după aplicarea cremei cu lidocaină/prilocaină pe tegumentul intact sunt foarte mici și mult sub nivelurile potențial toxice.

Copii și adolescenți

Concentrațiile plasmatice maxime de lidocaină și prilocaină după aplicarea cremei cu lidocaină/prilocaină la copii și adolescenți de diferite vârste sunt, de asemenea, sub nivelurile potențial toxice. Vezi Tabelul 4.

Tabel 4. Concentrațiile plasmatice de lidocaină și prilocaină la grupele de vârstă 0 luni - 8 ani

Vârsta	Cantitatea aplicată de cremă	Timpul de aplicare al cremei la nivel tegumentar	Concentrația plasmatică [ng/ml]	
			Lidocaină	Prilocaină
0 – 3 luni	1 g/10 cm ²	1 oră	135	107
3 – 12 luni	2 g/16 cm ²	4 ore	155	131
2 – 3 ani	10 g/100 cm ²	2 ore	315	215
6 – 8 ani	10-16 g/100 - 160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 ore	299	110

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la animale, toxicitatea înregistrată după doze mari de lidocaină sau prilocaină, în monoterapie sau în asociere, a constat în efecte asupra sistemelor nervos central și cardiovascular. Atunci când lidocaina și prilocaina s-au administrat în asociere, s-au observat numai efectele aditive, fără nicio indicație de synergism sau toxicitate neașteptată. În cazul administrării orale, ambele substanțe active au prezentat o toxicitate acută redusă, asigurând o limită bună de siguranță în eventualitatea în care crema cu lidocaină/prilocaină este înghițită în mod inadecvat. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectele toxice ale lidocainei pentru embrion sau fetus au fost detectate la doze de 25 mg/kg s.c. la iepure și pentru prilocaină începând cu doze de 100 mg/kg i.m. la șobolan. La doze mai mici decât doza limită toxică maternă la șobolan, lidocaina nu are niciun efect asupra dezvoltării postnatale a puilor. Nu s-a observat afectarea fertilității șobolanilor masculi sau femele de către lidocaină sau prilocaină. Lidocaina traversează bariera placentară prin difuzie simplă. Raportul dintre doza embrion-fetală și concentrația serică maternă este de 0,4 la 1,3.

Niciunul dintre anestezicele locale nu a prezentat potențial genotoxic, nici în testele de genotoxicitate efectuate *in vitro*, nici în cele *in vivo*.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate nici cu lidocaină, nici cu prilocaină în monoterapie sau în asociere, datorită indicației și duratei de utilizare terapeutică a acestor substanțe active.

Un metabolit al lidocainei, 2,6-dimetilanilină și un metabolit al prilocainei, σ -toluidina, au demonstrat activitate genotoxică. S-a arătat că acești metaboliți au potențial carcinogen în studiile preclinice care au evaluat expunerea cronică. Evaluările riscului care compară expunerea maximă la om calculată în urma utilizării intermitente a lidocainei și prilocainei cu expunerea din studiile preclinice indică o limită largă de siguranță pentru utilizarea clinică.

Studiile de toleranță locală în care s-a utilizat un amestec în raport de 1:1 (m/m) de lidocaină și prilocaină sub formă de emulsie, cremă sau gel au arătat că aceste forme farmaceutice sunt bine tolerate pe tegumentele și mucoasele intacte sau lezate.

O reacție iritativă pronunțată a fost observată după o singură administrare oculară a 50 mg/g lidocaină + prilocaină în raport de 1:1 (m/m) sub formă de emulsie într-un studiu efectuat la animale. Aceasta reprezintă aceeași concentrație de anestezice locale și are o formă farmaceutică similară cu ROMLA 25 mg/25 mg/g cremă. Această reacție oculară poate să fi fost influențată de un pH mare al formei farmaceutice de emulsie (aproximativ 9) dar, de asemenea, poate fi determinată de potențialul efect iritant al anestezicelor locale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ulei de ricin polioxil hidrogenat

Carbomer 974 P

Hidroxid de sodiu 10% (pentru ajustare pH)

Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere: 6 luni

6.4 Precauții special pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tub din aluminiu acoperit în interior cu o rășină epoxifenolică, sigilat cu un strat de latex și prevăzut cu capac cu filet din polipropilenă. Compresele sunt alcătuite dintr-un film poliuretanic și adeziv acrilat.

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu 1 tub de 30 g

Cutie cu un tub de 5 g

Cutie cu un tub de 5 g și 2 comprese

Cutie cu un tub de 5 g și 3 comprese

Cutie cu 5 tuburi a câte 5 g

Cutie cu 5 tuburi a câte 5 g și 12 comprese

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Persoanele care aplică sau îndepărtează crema în mod frecvent trebuie să asigure evitarea contactului, pentru prevenția dezvoltării hipersensibilității.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MagnaPharm Marketing & Sales Romania S.R.L.

București, Sectorul 1, Str. av. Popișteanu, Nr. 54A, Clădirea 2, din incinta Expo Business Park, etaj 7
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13998/2021/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Iunie 2016

Data ultimei reînnoirii a autorizației – Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021