ANSM - Mis à jour le : 13/05/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EMLA 5 POUR CENT, crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lidocaïne..... 2,50 g
Prilocaïne..... 2,50 g

Pour 100 g.

1 g de crème contient 25 mg de lidocaïne et 25 mg de prilocaïne.
Excipient à effet notoire : Hydroxystéarate de macrogolglycérol (19 mg/g).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.
Crème homogène, blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

EMLA crème est indiquée pour :

- L'anesthésie topique de la peau lors de :
  - l'insertion d'aiguilles, par exemple insertion de cathéters intraveineux ou prélèvements sanguins ;
  - procédures chirurgicales superficielles ;

Chez les adultes et dans la population pédiatrique.

- L'anesthésie topique des muqueuses génitales, par exemple avant des procédures chirurgicales superficielles ou une anesthésie par infiltration ; chez les adultes et les adolescents ? 12 ans.

- L'anesthésie topique des ulcères de jambe afin de faciliter le nettoyage mécanique/débridement chez les adultes uniquement.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents

Les détails des indications ou des procédures d'utilisation, ainsi que la dose et la durée d'application sont fournis dans les Tableaux 1 et 2.

Pour plus de renseignements sur l'utilisation appropriée du produit selon de telles procédures, veuillez-vous référer au Mode d'administration.

Tableau 1 Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Indication/Procédure	Dose et durée d'application
Peau	
Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées.	*2 g (approximativement un demi tube de 5 g) ou approximativement 1,5 g/10 cm^2 pendant 1 à 5 heures[1].*
Interventions dermatologiques sur peau récemment rasée sur de larges parties du corps, par exemple l'épilation au laser (auto?application par le patient)	*Dose maximale recommandée : 60 g. Surface traitée maximale recommandée : 600 cm^2 pendant au moins 1 heure, maximum 5 heures[1].*
Interventions chirurgicales dermatologiques sur de plus grandes surfaces, par exemple greffe de peau mince en milieu hospitalier	*Approximativement 1,5?2 g/10 cm^2 pendant 2 à 5 heures[1].*
Peau des organes génitaux chez l'homme, avant injection d'anesthésiques locaux	*1 g/10 cm^2 pendant 15 minutes*
Peau des organes génitaux chez la femme, avant injection d'anesthésiques locaux[2]	*1?2 g/10 cm^2 pendant 60 minutes*
Muqueuses génitales	
Traitement chirurgical de lésions localisées, par exemple ablation de verrues génitales (condylomes acuminés) et avant injection d'anesthésiques locaux	*Approximativement 5?10 g de crème pendant 5?10 minutes[1) 3) 4)].*
Avant curetage cervical	*10 g de crème doivent être administrés au niveau du cul?de?sac vaginal latéral pendant 10 minutes.*
Ulcère(s) de jambe	
Adultes uniquement *Nettoyage mécanique/débridement*	*Approximativement 1?2 g/10 cm^2 jusqu'à un total de 10 g sur le ou les ulcère(s) de jambe[3) 5)].* *Temps d'application : 30?60 minutes.*

1) Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.

2) Sur la peau des organes génitaux chez la femme, l'application seule d'EMLA pendant 60 ou 90 minutes ne permet pas une anesthésie suffisante pour le traitement de verrues génitales par thermocautérisation ou diathermie.

3) Les concentrations plasmatiques n'ont pas été déterminées chez les patients traités avec des doses > à 10 g (voir aussi rubrique 5.2).

4) Chez les adolescents pesant moins de 20 kg, la dose maximale d'EMLA à appliquer sur les muqueuses génitales doit être proportionnellement réduite.

5) EMLA a été utilisé pour le traitement des ulcères de jambe jusqu'à 15 reprises sur une période de 1 à 2 mois sans perte d'efficacité ni augmentation du nombre ou de la sévérité des événements indésirables.

Population pédiatrique

Tableau 2 Patients pédiatriques âgés de 0 à 11 ans

Groupe d'âge	Procédure	Dosage et temps d'application
	Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées.	*Approximativement 1 g/10 cm^2 pendant une heure (voir détails ci?dessous)*
Nouveau?nés et nourrissons 0?2 mois 1) 2) 3)		*Jusqu'à 1 g et 10 cm^2 pendant une heure 4)*
Nourrissons 3?11 mois 1) 2)		*Jusqu'à 2 g et 20 cm^2 pendant une heure 5)*
Jeunes enfants et enfants 1?5 ans		*Jusqu'à 10 g et 100 cm^2 pendant 1?5 heures 6)*
Enfants 6?11 ans		*Jusqu'à 20 g et 200 cm^2 pendant 1?5 heures 6)*
Patients pédiatriques avec dermatite atopique	*Avant curetage de molluscum*	*Temps d'application : 30 minutes*

1) Chez les nouveau?nés nés à terme et les nourrissons de moins de 3 mois, une unique dose devra seulement être appliquée sur une période de 24 heures. Pour les enfants âgés de 3 mois et plus, un maximum de 2 doses, séparées d'au moins 12 heures, peut être donnée sur une période de 24 heures, voir rubriques 4.4 et 4.8.

2) EMLA ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois qui sont traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine, pour des raisons de sécurité, voir rubriques 4.4 et 4.8.

3) EMLA ne doit pas être utilisé chez les prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel, pour des raisons de sécurité voir rubrique 4.4.

4) Un temps d'application > 1 heure n'a pas été étudié.

5) Aucune augmentation cliniquement significative des taux de méthémoglobine après application d'EMLA pendant maximum 4 heures sur 16 cm2 n'a été observée.

6) Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.

L'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'EMLA sur la peau des organes génitaux et les muqueuses génitales n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Les données pédiatriques disponibles ne démontrent pas d'efficacité adéquate pour la circoncision.

Patients âgés

Aucune réduction de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2)

Atteinte de la fonction hépatique

Une réduction de dose unique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2)

Atteinte de la fonction rénale

Une réduction de dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale diminuée.

Mode d'administration

Voie cutanée

La membrane de protection du tube est perforée à l'aide du bouchon.

Un gramme d'EMLA correspond approximativement à 3,5 cm de longueur de crème prélevée dans un tube de 30 g. Si le dosage requiert un niveau de précision élevé pour éviter un surdosage (par exemple à des doses proches de la limite maximale chez le nouveau?né ou si deux applications peuvent être requises sur une durée de 24 heures), il est possible d'utiliser une seringue, sachant que 1 ml = 1 g.

Une couche épaisse d'EMLA doit être appliquée sur la peau, incluant la peau des organes génitaux, sous un pansement occlusif. Pour l'application sur des zones plus étendues, telle que pour la greffe de peau mince, un bandage élastique doit être appliqué au-dessus du pansement occlusif pour assurer une distribution uniforme de la crème et protéger la zone. En présence d'une dermatite atopique, la durée d'application doit être réduite.

Pour les interventions concernant les muqueuses génitales, il n'est pas nécessaire d'utiliser un pansement occlusif. L'intervention doit commencer immédiatement après le retrait de la crème.

Pour les interventions concernant les ulcères de jambe, EMLA doit être appliqué en couche épaisse sous un pansement occlusif. Le nettoyage doit débuter sans délai après le retrait de la crème.

Le tube d'EMLA est destiné à un usage unique lorsqu'il est utilisé pour traiter les ulcères de jambe : le tube ainsi que le contenu restant doivent être jetés à chaque fois qu'un patient a été traité.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la lidocaïne et/ou à la prilocaïne ou aux anesthésiques locaux de type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients souffrant d'un déficit congénital en glucose?6?phosphate?déshydrogénase ou de méthémoglobinémie idiopathique sont plus susceptibles de présenter des signes de méthémoglobinémie induite par la substance active. Chez les patients présentant un déficit en glucose?6?phosphate déshydrogénase, l'antidote bleu de méthylène est inefficace pour diminuer le taux de méthémoglobine et peut oxyder l'hémoglobine elle-même. Par conséquent, une thérapie par le bleu de méthylène ne peut pas être effectuée.

En raison de données insuffisantes sur son absorption, EMLA ne doit pas être appliqué sur les blessures ouvertes (excepté les ulcères de jambe).

En raison de l'absorption potentiellement plus importante sur la peau récemment rasée, il est important de respecter la posologie, la zone et le temps d'application recommandés (voir rubrique 4.2).

Il faut faire attention lors de l’application d'EMLA chez les patients atteints de dermatite atopique. Un temps d'application réduit à 15?30 minutes peut être suffisant (voir rubrique 5.1). Des temps d’application supérieurs à 30 minutes chez des patients atteints de dermatite atopique peuvent conduire à une augmentation de l’incidence des réactions vasculaires locales, en particulier rougeur au site d’application et dans certains cas pétéchies et purpura (voir rubrique 4.8). Avant le curetage de molluscum chez les enfants atteints de dermatite atopique, un temps d’application de 30 minutes est recommandé.

Lors de son application à proximité des yeux, EMLA doit être utilisé avec précaution car cela peut provoquer des irritations et des brûlures chimiques au niveau des yeux (voir rubrique 4.8). La perte des réflexes de protection des yeux peut également conduire à une irritation de la cornée et à une potentielle abrasion. En cas de contact oculaire, les yeux doivent être immédiatement rincés avec de l’eau ou une solution saline et protégés jusqu’au retour de la sensibilité.

Lorsque EMLA est utilisé chez l’enfant, quel que soit le site d’application, il convient de surveiller attentivement l’enfant afin d’éviter qu’il ne s’auto-administre EMLA dans les yeux.

EMLA ne doit pas être utilisé sur une membrane tympanique endommagée. Des tests effectués sur des animaux de laboratoire ont révélé une ototoxicité d'EMLA lors de son instillation dans l'oreille moyenne. Cependant, chez les animaux avec une membrane tympanique intacte, aucune anomalie n’a été montrée lors de l’application d’EMLA au niveau du canal auditif externe.

Les patients traités avec des médicaments anti?arythmiques de classe III (par exemple, l’amiodarone) doivent être étroitement surveillés et une surveillance ECG doit être envisagée car les effets cardiaques peuvent être additifs.

La lidocaïne et la prilocaïne ont des propriétés bactéricides et antivirales à des concentrations supérieures à 0,5 – 2 %. C’est pourquoi, bien que les résultats d’une étude clinique suggèrent que l’utilisation d’EMLA avant une vaccination contre la tuberculose (BCG) n’influence pas la réponse immunitaire, évaluée par la formation d’une papule locale, il est nécessaire de suivre le résultat d’injections intradermiques de vaccins vivants.

EMLA contient de l’hydroxystéarate de macrogolglycérol, qui peut causer des réactions cutanées.

Population pédiatrique

Lors d’études, l’efficacité d’EMLA lors des prélèvements capillaires au talon chez les nouveau-nés n’a pas été démontrée.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une augmentation transitoire dépourvue de signification clinique des taux de méthémoglobine est couramment observée, jusqu’à 12 heures après application de la dose recommandée d’EMLA.

Si la dose recommandée est dépassée, le patient doit être surveillé en cas de survenue d’effets indésirables systémiques secondaires à une méthémoglobinémie (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

EMLA ne doit pas être utilisé :

- chez les nouveau-nés/nourrissons de 0 à 12 mois traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine ;

- chez les nouveau?nés prématurés de moins de 37 semaines d’âge gestationnel car ils risquent de développer des taux élevés de méthémoglobine.

La sécurité et l’efficacité de l’application d’EMLA sur la peau des organes génitaux et sur les muqueuses génitales n’ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Les données pédiatriques disponibles ne démontrent pas d'efficacité adéquate pour la circoncision.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De fortes doses de prilocaïne peuvent augmenter les taux de méthémoglobine, en particulier chez des patients traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (ex. sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne, phénobarbital). Cette liste n'est pas exhaustive.

Avec des doses élevées d'EMLA, le risque de toxicité systémique supplémentaire doit être envisagé chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments de structure apparentée aux anesthésiques locaux, puisque les effets toxiques sont additifs.

Des études d'interaction spécifique avec la lidocaïne/prilocaïne et des anti?arythmiques de classe III (par exemple l'amiodarone) n'ont pas été réalisées mais une précaution particulière est conseillée (voir aussi rubrique 4.4).

Les médicaments qui réduisent la clairance de la lidocaïne (par exemple la cimétidine ou les bétabloquants) peuvent causer des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque la lidocaïne est donnée à fortes doses répétées sur une longue période.

Population pédiatrique

Des études d'interaction spécifiques chez les enfants n'ont pas été réalisées. Les interactions sont probablement similaires à celles de la population adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien qu'une application topique soit uniquement associée à un faible taux d'absorption systémique, l'utilisation d'EMLA chez les femmes enceintes doit être considérée avec précaution car les données disponibles concernant l'utilisation d'EMLA chez les femmes enceintes sont insuffisantes. Cependant, des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Une toxicité de reproduction a été montrée lors d'une administration sous?cutanée/intramusculaire de fortes doses de lidocaïne ou de prilocaïne excédant considérablement l'exposition lors d'une application topique (voir rubrique 5.3).

La lidocaïne et la prilocaïne traversent la barrière placentaire, et peuvent être absorbées par les tissus fœtaux. Il est raisonnable de penser que la lidocaïne et la prilocaïne ont été utilisées chez de nombreuses femmes enceintes ou en âge de procréer. Jusqu'à présent, aucun trouble spécifique de la fonction reproductrice n'a été rapporté par exemple une incidence accrue de malformations ou autres effets directement ou indirectement nocifs pour le fœtus.

Allaitement

La lidocaïne et, en toute probabilité, la prilocaïne sont excrétées dans le lait maternel mais en quantités si faibles qu'il n'y a généralement pas de risque que l'enfant soit affecté à des doses thérapeutiques. EMLA peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

Fertilité

Des études chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

EMLA n’a pas d’effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines quand il est utilisé aux doses recommandées.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont liés au site d’administration (réactions locales transitoires au site d’application) et sont rapportés comme fréquents.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau

Les incidences des effets indésirables (EIs) associés à un traitement par EMLA sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le tableau est basé sur les évènements indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l’utilisation post-commercialisation. Les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence, selon la terminologie MedDRA par Classe de Système d’Organe (SOC), au niveau des termes préférés.

Dans chaque Classe de Système d’Organe, les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de sévérité décroissante.

Tableau 3 Effets indésirables

Classe de Système d’Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence intéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			*Méthémoglobinémie*[1]	
Affections du système immunitaire			*Hypersensibilité*[1, 2, 3]	
Blessures, empoisonnements et complications procédurales				*Brûlures chimiques des yeux (voir rubrique 4.4)*
Affections oculaires			*Irritation de la cornée*[1]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			*Purpura*[1], *pétéchies*[1] *(en particulier après des durées d’application plus longues chez les enfants souffrant de dermatite atopique ou de molluscum contagiosum)*	

Classe de Système d'Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence intéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Sensation de brûlure*[2, 3] *Prurit au site d'application*[2, 3] *Erythème au site d'application*[1, 2 ,3] *Œdème au site d'application* [1, 2, 3] *Chaleur au site d'application* [2, 3] *Pâleur au site d'application* [1, 2, 3]	*Sensation de brûlure*[1] *Irritation au site d'application*[3] *Prurit au site d'application* [1] *Paresthésie au site d'application*[2] *telle que fourmillements* *Chaleur au site d'application*[1]		

1Peau
2Muqueuses génitales
3Ulcère de jambe

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires dans les groupes d'âges pédiatriques et adultes, excepté en ce qui concerne la méthémoglobinémie qui est observée plus fréquemment, souvent en relation avec un surdosage (voir la rubrique 4.9), chez les nouveau?nés et les nourrissons âgés de 0 à 12 mois.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

De rares cas de méthémoglobinémie cliniquement significative ont été rapportés. La prilocaïne à fortes doses peut causer une augmentation des taux de méthémoglobine, en particulier chez les individus sensibles (voir rubrique 4.4), avec une administration trop fréquente chez les nouveau?nés et les nourrissons de moins de 12 mois (voir rubrique 4.2) et traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (ex. sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne et phénobarbital). Il convient de tenir compte du fait que les valeurs de saturation à l'oxymètre de pouls peuvent surestimer la saturation réelle en oxygène dans le cas d'une augmentation de la fraction de méthémoglobine ; par conséquent, si une méthémoglobinémie est suspectée, il peut être plus utile de surveiller la saturation d'oxygène par co?oxymétrie.

Une méthémoglobinémie cliniquement significative devra être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène (voir également rubrique 4.4).

Si d'autres symptômes de toxicité systémique survenaient, les signes devraient être similaires à ceux qui se produiraient suite à l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies d'administration. La toxicité d'un anesthésique local se manifeste par des symptômes d'excitation du système nerveux central et, dans les cas sévères, dépression du système nerveux central et dépression cardiovasculaire. Des symptômes neurologiques graves

(convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités symptomatiquement par assistance respiratoire et par administration de médicaments anticonvulsivants ; les signes circulatoires sont traités suivant les recommandations de réanimation.

Le taux d'absorption du produit sur peau intacte étant lent, un patient montrant des signes de toxicité doit être maintenu sous observation pendant plusieurs heures après le traitement d'urgence.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésiques, local ; amides, code ATC : N01B B20.

Mécanisme d'action

EMLA produit une anesthésie de la peau par libération de lidocaïne et de prilocaïne à partir de la crème dans les couches épidermique et dermique de la peau et à proximité des récepteurs dermiques de la douleur et des terminaisons nerveuses.

La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux de type amide. Ces deux composants stabilisent les membranes neuronales en inhibant les flux ioniques nécessaires à l'initiation et à la conduction des influx, produisant ainsi une anesthésie locale. La qualité de l'anesthésie dépend du temps d'application et de la dose utilisée.

Peau

EMLA est appliqué sur la peau intacte sous un pansement occlusif. Le temps nécessaire pour réaliser une anesthésie fiable de la peau intacte est de 1 à 2 heures, en fonction du type d'intervention. L'effet anesthésique local est renforcé avec des durées d'application plus longues de 1 à 2 heures sur la plupart des parties du corps, à l'exception de la peau du visage et des parties génitales masculines. Compte tenu de la finesse de la peau du visage et d'une irrigation sanguine élevée des tissus, un effet anesthésique local maximal est obtenu après 30 à 60 minutes sur le front et les joues. De même, une anesthésie locale des parties génitales masculines est obtenue en 15 minutes. La durée de l'anesthésie après l'application d'EMLA pendant 1 à 2 heures est d'au moins 2 heures après le retrait du pansement, excepté sur le visage où ce délai est plus court. EMLA est tout aussi efficace et a le même temps de déclenchement de l'effet anesthésiant quel que soit le niveau de pigmentation de la peau de claire à foncée (types de peau de I à VI).

Au cours des études cliniques avec application d'EMLA sur la peau intacte, aucune différence de sécurité ou d'efficacité (y compris le délai avant le début de l'anesthésie) n'a été observée entre les patients gériatriques (de 65 à 96 ans) et les patients plus jeunes.

EMLA produit une réponse vasculaire biphasique impliquant une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation au site d'application (voir rubrique 4.8). Indépendamment de la réponse vasculaire, EMLA facilite l'insertion de l'aiguille par rapport à une crème placebo. Chez les patients atteints de dermatite atopique, une réaction vasculaire similaire mais plus courte a été observée, avec apparition d'un érythème après 30?60 minutes, indiquant une absorption plus rapide à travers la peau (voir rubrique 4.4). EMLA peut causer une augmentation transitoire de l'épaisseur cutanée, provoquée en partie par l'hydratation de la peau sous le pansement occlusif. L'épaisseur de la peau se réduit au cours des 15 minutes suivant l'exposition à l'air.

La profondeur de l'anesthésie cutanée augmente avec le temps d'application. Chez 90 % des patients, l'anesthésie est suffisante pour l'insertion d'un poinçon de biopsie (de 4 mm de diamètre) à une profondeur de 2 mm après 60 minutes et 3 mm après 120 minutes de traitement par EMLA.

L’utilisation d’EMLA, avant une vaccination rougeole?oreillons?rubéole ou avant l’administration intramusculaire d’un vaccin inactivé diphtérie?coqueluche?tétanos?poliovirus?Haemophilus influenzae b ou un vaccin contre l’hépatite B, n’a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d’anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.

Muqueuses génitales

L’absorption sur les muqueuses génitales est plus rapide, et le délai de survenue de l’anesthésie est plus court qu’après application sur la peau.

Après une application de 5?10 minutes d’EMLA sur la muqueuse génitale de la femme, la durée moyenne de l’analgésie efficace à un stimulus au laser à argon qui produit une douleur vive avec sensation de piqûre était de 15 à 20 minutes (variations individuelles dans l’intervalle 5?45 minutes)

Ulcères de jambe

Une anesthésie fiable dans le cas du nettoyage des ulcères de jambe est obtenue après un temps d’application de 30 minutes chez la plupart des patients. Une application d’une durée de 60 minutes peut améliorer davantage l’anesthésie. Le nettoyage doit commencer dans les 10 minutes qui suivent le retrait de la crème. Des données cliniques relatives à des temps d’attente plus longs ne sont pas disponibles. EMLA réduit la douleur postopératoire jusqu’à 4 heures après débridement. EMLA réduit le nombre de séances de nettoyage nécessaires pour obtenir un ulcère propre par comparaison au débridement obtenu avec une crème placebo. On n’a observé aucun effet négatif sur la guérison de l’ulcère ou sur la flore bactérienne.

Population pédiatrique

Des études cliniques impliquant plus de 2300 patients pédiatriques de tout âge ont démontré une efficacité pour la douleur liée à l’aiguille (prélèvement sanguin veineux, cathétérisme, vaccination sous?cutanée et intramusculaire, ponction lombaire), pour le traitement des lésions vasculaires au laser, et le curetage des *molluscum contagiosum*. EMLA a diminué la douleur lors de l’insertion d’aiguilles et lors de l’injection de vaccins.

L’efficacité analgésique a augmenté d’une application de 15 minutes à une application de 90 minutes sur une peau normale ; mais sur des lésions vasculaires, une application de 90 minutes n’a pas fourni de bénéfice supérieur à une application de 60 minutes. EMLA ne montre pas de bénéfice versus placebo concernant la cryothérapie à l’azote liquide des verrues communes. Aucune efficacité suffisante pour la circoncision n’a pu être démontrée.

Onze études cliniques réalisées chez des nouveau?nés et des nourrissons ont montré que les pics de concentrations de méthémoglobine qui survenaient environ 8 heures après l’administration épicutanée d’EMLA, étaient cliniquement non significatifs au dosage recommandé et revenaient à des valeurs normales après environ 12?13 heures. La formation de méthémoglobine est associée à la quantité cumulée de prilocaïne absorbée par voie percutanée et peut donc augmenter en fonction de l’allongement de la durée d’application d’EMLA.

L’utilisation d’EMLA, avant une vaccination rougeole?oreillons?rubéole ou avant l’administration intramusculaire d’un vaccin inactivé diphtérie?coqueluche?tétanos?poliovirus?*Haemophilus influenzae b* ou un vaccin contre l’hépatite B, n’a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d’anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption distribution, biotransformation et élimination

L’absorption systémique de la lidocaïne et de la prilocaïne à partir d’EMLA est fonction de la dose, de la surface d’application et du temps d’application. Des facteurs additionnels incluent l’épaisseur de la peau (qui varie selon les parties du corps) ainsi que d’autres facteurs tels que les maladies de la peau, et le rasage. Après application sur des ulcères de jambe, les caractéristiques des ulcères peuvent également affecter l’absorption. Les concentrations plasmatiques après traitement par EMLA sont de 20 à 60 % inférieures pour la prilocaïne par rapport à la lidocaïne en raison d’un volume de distribution supérieur et d’une clairance plus rapide. La voie d’élimination principale de la lidocaïne et de la prilocaïne est le métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés par voie rénale. Toutefois, les taux de métabolisation et d’élimination des anesthésiques locaux après une application topique d’EMLA dépendent de la vitesse d’absorption. Par conséquent, une réduction de la clairance, notamment chez les patients présentant une atteinte grave de la fonction hépatique, a des effets limités sur les concentrations plasmatiques systémiques après administration d’une dose unique d’EMLA et après administrations réitérées une fois par jour de doses uniques à court terme (jusqu’à 10 jours).

Les symptômes de toxicité anesthésique locale deviennent de plus en plus marqués lorsque la concentration plasmatique augmente de 5 à 10 ?g/ml de l’une ou l’autre des substances actives. Il convient de considérer que la toxicité de la lidocaïne et celle de la prilocaïne sont additives.

Peau intacte

Après application sur la cuisse chez l’adulte (60 g de crème/400 cm² pendant 3 heures), le degré d’absorption de la lidocaïne et de la prilocaïne était d’environ 5 %. Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne 0,12 et 0,07 µg/ml) ont été atteintes en approximativement 2?6 heures après l’application.

Le degré d’absorption systémique était d’environ 10 % après application sur le visage (10 g/100 cm² pendant 2 heures). Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne 0,16 et 0,06 µg/ml) ont été atteintes après environ 1,5?3 heures.

Dans des études de greffe de peau mince chez les adultes une application de 7 heures 40 minutes au niveau de la cuisse ou de l’avant?bras jusqu’à une surface de 1 500 cm^2 a conduit des concentrations plasmatiques maximales ne dépassant pas 1,1 µg/ml de lidocaïne et 0,2 µg/ml de prilocaïne.

Muqueuses génitales

Après application de 10 g d’EMLA pendant 10 minutes sur la muqueuse vaginale, les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne (en moyenne respectivement 0,18 µg/ml et 0,15 µg/ml) ont été atteintes après 20?45 minutes.

Ulcère de jambe

Suite à une application unique de 5 à 10 g d’EMLA sur des ulcères de jambe d’une surface s’étendant jusqu’à 64 cm^2 pendant 30 minutes, les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne (intervalle de 0,05 à 0,25 µg/ml avec une valeur individuelle de 0,84 µg/ml) et de prilocaïne (0,02?0,08 µg/ml) ont été atteintes en 1 à 2,5 heures.

Après un temps d’application de 24 heures sur les ulcères de jambe sur une zone s’étendant jusqu’à 50 à 100 cm^2, les concentrations plasmatiques maximales pour la lidocaïne (0,19?0,71 µg/ml) et pour la prilocaïne (0,06?0,28 µg/ml) ont été généralement atteintes en 2 à 4 heures.

Des applications répétées de 2?10 g d’EMLA sur des ulcères de jambe sur une surface s’étendant jusqu'à 62 cm^2 pendant 30?60 minutes 3?7 fois par semaine jusqu’à 15 doses sur une période d’un mois, n’ont pas montré d’accumulation plasmatique apparente de lidocaïne ni de ses métabolites monoglycinexylidide et 2,6?xylidine ou de prilocaïne ni de son métabolite

l'ortho?toluidine. Les concentrations plasmatiques maximales observées de lidocaïne, de monoglycinexylidide et de 2,6?xylidine étaient respectivement de 0,41 µg/ml, de 0,03 µg/ml et de 0,01 µg/ml. Les concentrations plasmatiques maximales observées de prilocaïne et d'ortho? toluidine étaient respectivement de 0,08 µg/ml et de 0,01 µg/ml.

Après une application répétée de 10 g d'EMLA sur des ulcères de jambe chroniques sur une surface comprise entre 62 et 160 cm^2 pendant 60 minutes une fois par jour pendant 10 jours consécutifs, la concentration plasmatique maximale moyenne résultant de la somme des concentrations de lidocaïne et de prilocaïne était de 0,6 µg/ml. La concentration maximale ne dépend pas de l'âge du patient mais est significativement (p 0,01) associée à la taille de la surface de l'ulcère.

L'augmentation de la surface de l'ulcère de 1 cm^2 entraîne une augmentation de la valeur C_{max} de la somme des concentrations de lidocaïne et de prilocaïne de 7,2 ng/ml. La somme des concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne est inférieure d'un tiers à celle associée aux réactions toxiques et aucune accumulation n'est apparemment observée sur 10 jours.

Populations spéciales

Patients âgés

Après application d'EMLA sur la peau intacte de patients gériatriques ou sur d'autres patients non gériatriques, les concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne sont très basses et nettement inférieures aux niveaux toxiques potentiels.

Population pédiatrique

Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne après application d'EMLA chez les patients pédiatriques de différents âges étaient également en dessous des niveaux potentiellement toxiques. Voir tableau 4.

Tableau 4. Concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne dans les groupes pédiatriques âgés de 0 mois à 8 ans

Age	Quantité de crème appliquée	Temps d'application de la crème sur la peau	Concentration plasmatique [ng/ml] Lidocaïne Prilocaïne
0 ? 3 mois	*1 g/10 cm^2*	*1 heure*	*135 107*
3 ? 12 mois	*2 g/16 cm^2*	*4 heures*	*155 131*
2 ? 3 ans	*10 g/100 cm^2*	*2 heures*	*315 215*
6 ? 8 ans	*10 – 16 g/100?160 cm ^{2} (1 g/ 10 cm^2)*	*2 heures*	*299 110*

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans des études chez l'animal, la toxicité observée après administrations de doses élevées de lidocaïne ou de prilocaïne, en association ou non, s'est manifestée par des effets sur le système nerveux central et sur le système cardio?vasculaire. Lorsque la lidocaïne et la prilocaïne étaient administrées en association, seuls des effets additifs ont été observés, sans indication de synergie ou de toxicité inattendue. Après ingestion involontaire d'EMLA, les deux substances actives présentaient une faible toxicité orale aiguë avec une bonne marge de sécurité. Dans des études de toxicité sur la reproduction, des effets embryotoxiques ou foeto?toxiques ont été

détectés à des doses de 25 mg/kg de lidocaïne par voie sous?cutanée chez le lapin ; et à partir des doses de 100 mg/kg de prilocaïne par voie intramusculaire chez le rat. A des doses inférieures à la dose maternelle toxique chez le rat, la lidocaïne n'a pas d'effet sur le développement postnatal des petits. La fertilité chez les rats mâles ou femelles traités par la lidocaïne ou la prilocaïne n'a pas été altérée.

La lidocaïne passe la barrière placentaire par diffusion simple. Le rapport entre la dose embryo? fœtale et les concentrations sériques de la mère est de 0,4 à 1,3.

Aucun des deux anesthésiques locaux n'a présenté de potentiel génotoxique lors des tests de génotoxicité in vitro ou in vivo. Etant donné l'indication et la durée d'utilisation thérapeutique de ces substances actives, aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la lidocaïne ou la prilocaïne, seules ou en association.

Un métabolite de la lidocaïne, le 2,6?diméthylaniline, et un métabolite de la prilocaïne, l'o? toluidine, ont fait preuve d'une activité génotoxique. Au cours d'études précliniques toxicologiques évaluant l'exposition chronique, ces métabolites ont montré un potentiel cancérogène. Les évaluations du risque comparant l'exposition humaine maximale calculée lors de l'utilisation intermittente de lidocaïne et de prilocaïne à l'exposition au cours des études précliniques, indiquent une grande marge de sécurité lors de l'utilisation clinique.

Des études de tolérance locale avec des mélanges de lidocaïne et de prilocaïne 1:1 (m/m) sous forme d'émulsion, de crème ou de gel ont montré que ces formulations sont bien tolérées par la peau intacte et lésée et par les muqueuses.

Lors d'une étude chez l'animal, une réaction irritative prononcée a été observée après application unique dans l'œil d'une émulsion contenant 50 mg/g de lidocaïne + prilocaïne 1:1 (m/m). La concentration en anesthésiques locaux était identique et la formulation similaire à celles d'EMLA. Cette réaction oculaire peut avoir été influencée par le pH élevé de la formulation de l'émulsion (environ 9) mais il est probable qu'elle soit due en partie au pouvoir irritant propre des anesthésiques locaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carbomère (carbopol 974P), hydroxystéarate de macrogolglycérol,), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Conserver le tube fermé hermétiquement.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium, recouvert sur la face interne d'une laque de protection en résine époxy, avec un bouchon à vis en polypropylène muni d'un dispositif de perçage.

Tube de 5 g ou de 30 g en aluminium.

EMLA est disponible sous les conditionnements suivants

1 tube contenant 5 g de crème

1 tube contenant 5 g de crème + 2 pansements

1 tube contenant 5g de crème + 3 pansements

3 tubes contenant 5 g de crème + 8 pansements

5 tubes contenant 5 g de crème

5 tubes contenant 5 g de crème + 10 pansements

5 tubes contenant 5 g de crème + 12 pansements

1 tube contenant 30 g de crème

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Les personnes qui appliquent ou enlèvent fréquemment la crème doivent veiller à ce que le contact soit évité afin de prévenir le développement d'hypersensibilité.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED

3016 LAKE DRIVE

CITYWEST BUSINESS CAMPUS

DUBLIN 24

IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 424 3 1 : 5 g en tube (Aluminium verni) boîte de 1 tube
- 34009 332 923 2 4 : 5 g en tube (Aluminium verni) boîte de 1 tube + 2 pansements adhésifs
- 34009 301 424 5 5 : 5 g en tube (Aluminium verni) boîte de 1 tube + 3 pansements adhésifs
- 34009 550 535 7 6 : 5 g en tube (Aluminium verni) boîte de 3 tubes + 8 pansements adhésifs
- 34009 556 935 4 3 : 5 g en tube (Aluminium verni) boîte de 5 tubes
- 34009 556 936 0 4 : 5 g en tube (Aluminium verni) boîte de 5 tubes + 10 pansements adhésifs
- 34009 550 535 8 3 : 5 g en tube (Aluminium verni) boîte de 5 tubes + 12 pansements adhésifs
- 34009 559 145 4 9 : 30 g en tube (Aluminium verni) boîte de 1 tube

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.