# SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

## 1. IME LEKA

Rebelia®, 25 mg/g + 25mg/g, krem

INN: lidokain, prilokain

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram krema sadrži 25 mg lidokaina i 25 mg prilokaina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedan gram krema sadrži 19 mg makrogolglicerilhidroksistearata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krem.
Lek Rebelia je beli, mekani, homogeni krem.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Rebelia je namenjen za:

- topikalnu anesteziju kože u slučajevima:
  - uboda iglom, npr. intravenski kateteri ili uzimanja uzoraka krvi,
  - površinske hirurške procedure,

kod odraslih i pedijatrijske populacije;

- topikalnu anesteziju sluzokože genitalnih organa, npr. pre površinskih hirurških procedura ili primene anestezije; kod odraslih i adolescenata uzrasta ≥ 12 godina;
- topikalnu anesteziju ulceracija na nogama radi olakšavanja mehaničkog čišćenja rane/debridmana isključivo kod odraslih.

### 4.2. Doziranje i način primene

Primena leka Rebelia na sluzokožu genitalnih organa, kožu genitalnih organa ili ulceracije na nogama se sme izvoditi isključivo od strane zdravstvenog radnika ili pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Doziranje

*Odrasli i adolescenti*
Detaljne informacije o indikacijama ili procedurama za upotrebu, sa doziranjem i vremenom primene prikazane su u tabelama 1 i 2.

Za preciznije smernice za pravilnu upotrebu leka u navedenim procedurama, videti odeljak „Način primene“.

**Tabela 1. Odrasli i adolescenti uzrasta od 12 godina i stariji**

| Indikacija/Procedura | Doziranje i vreme aplikacije |
|---|---|
| **Koža** | |
| Manje procedure, npr. ubod iglom i hirurški tretman lokalizovanih lezija | 2g ili približno 1,5 g/10 $cm^2$ tokom 1 do 5 sati [1)] |
| Dermalne procedure na sveže obrijanoj koži na velikoj površini tela, npr. lasersko uklanjanje malja (primena od strane pacijenta) | Maksimalna preporučena doza: 60 g.<br>Maksimalna preporučena tretirana površina: 600 $cm^2$ tokom najmanje jednog, a najviše 5 sati[1)]. |
| Dermalne hirurške procedure na većim površinama kože u bolničkim uslovima, npr. presađivanje kože | Približno 1,5-2 g/10 $cm^2$ tokom 2 do 5 sati[1)]. |
| Koža muških genitalnih organa<br>Pre injekcione primene lokalnog anestetika<br>Koža ženskih genitalnih organa<br>Pre injekcione primene lokalnog anestetika[2)] | <br>1 g/10 $cm^2$ tokom 15 minuta<br><br>1-2 g/10 $cm^2$ tokom 60 minuta |
| Sluzokoža genitalnih organa | |
| Hirurški tretman lokalnih lezija, npr. uklanjanje genitalnih bradavica (*condylomata acuminata*) i pre injekcione primene lokalnih anestetika | Približno 5-10 g krema tokom 5-10 minuta [1) 3) 4)] |
| Pre kiretaže cerviksa | 10 g krema treba naneti na lateralni forniks vagine tokom 10 minuta |
| Ulceracija(e) na nogama | |
| Samo kod odraslih<br><br>Mehaničko čišćenje rane/debridman | Približno 1-2 g/10 $cm^2$ do ukupno 10 g na ulceraciju(e) na nogama[3) 5)]<br>Vreme aplikacije: 30-60 minuta |

1) Nakon dužeg vremena aplikacije anestezija se smanjuje.
2) Kada se lek Rebelia primenjuje na koži ženskih genitalnih organa, samostalno tokom 60 ili 90 minuta, ne obezbeđuje dovoljnu anesteziju za termokauterizaciju genitalnih bradavica.
3) Koncentracije u plazmi nisu utvrđene kod pacijenata koji su lečeni dozama > 10 g, (videti takođe odeljak 5.2).
4) Kod adolescenata koji imaju telesnu masu manju od 20 kg, maksimalna doza leka Rebelia za primenu na sluzokoži genitalnih organa treba da bude proporcionalno smanjena.
5) Lek Rebelia je korišćen za tretman ulceracija na nogama do 15 puta tokom perioda od 1 do 2 meseca bez smanjenja efikasnosti ili povećanja broja ili težine neželjenih reakcija.

*Pedijatrijska populacija*

**Tabela 2. Pedijatrijski pacijenti uzrasta 0-11 godina**

| Uzrasna grupa | Procedura | Doziranje i trajanje aplikacije |
|---|---|---|
| | Manje intervencije, npr. ubod iglom i hirurški tretman lokalizovanih lezija | Približno 1 g/10 $cm^2$ tokom jednog sata (videti detalje u nastavku) |
| Novorođenčad i odojčad uzrasta 0-2 meseca [1) 2) 3)] | | Do 1 g i 10 $cm^2$ tokom jednog sata[4)] |
| Odojčad uzrasta 3-11 meseci [1) 2)] | | Do 2 g i 20 $cm^2$ tokom jednog sata[5)] |
| Deca uzrasta 1-5 godina | | Do 10 g i 100 $cm^2$ tokom 1-5 sati [6)] |
| Deca uzrasta 6-11 godina | | Do 20 g i 200 $cm^2$ tokom 1-5 sati [6)] |
| Pedijatrijski pacijenti sa atopijskim dermatitisom | pre uklanjanja moluska | Vreme aplikacije: 30 minuta |

1) Kod novorođenčadi i odojčadi mlađe od 3 meseca, samo jedna doza treba da bude primenjena tokom 24 sata. Za decu uzrasta 3 meseca i više, maksimalno 2 doze, u razmaku od najmanje 12 sati mogu biti primenjene u toku 24 sata, videti odeljke 4.4 i 4.8.
2) Lek Rebelia ne treba koristiti kod odojčadi mlađih od 12 meseci koja primaju terapiju methemoglobin indukujućim agensima, zbog bezbednosnih razloga, videti odeljke 4.4 i 4.8.
3) Lek Rebelia ne treba koristiti pre 37 gestacione nedelje, zbog bezbednosnih razloga, vidi odeljak 4.4.
4) Primena tokom > 1 sata nije dokumentovana.

[5] Nije primećeno klinički značajno povećanje koncentracije methemoglobina posle primene duže od 4 sata na 16 $cm^2$.
[6] Nakon dužeg vremena trajanja primene anestezija se smanjuje.

Bezbednost i efikasnost primene leka Rebelia na kožu i sluzokožu genitalnih organa kod dece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Dostupni podaci o primeni u pedijatrijskoj populaciji ne pokazuju odgovarajuću efikasnost kod cirkumcizije (obrezivanja).

*Stariji pacijenti*
Nije neophodno smanjenje doze kod starijih pacijenata (videti odeljke 5.1 i 5.2).

*Oštećenje funkcije jetre*
Nije neophodno smanjenje pojedinačne doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*
Nije neophodno smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Način primene

Dermalna upotreba.

Zaštitna membrana na tubi se probija unutrašnjim zašiljenim vrhom zatvarača.

Jedan gram leka Rebelia kada se istisne iz tube od 30 g odgovara približno 3,5 cm dužine. Ukoliko je potrebna velika preciznost pri doziranju, da bi se sprečilo predoziranje (npr. kod doza koje se približavaju maksimalnim kod novorođenčadi ili ako su potrebne 2 primene tokom perioda od 24 sata), može se koristiti špric pri čemu je 1 ml=1 g.

Debeo sloj leka Rebelia treba naneti na kožu, uključujući kožu genitalnih organa, ispod okluzivnog zavoja. Za primenu na veće površine, kao kod presađivanja kože, elastični zavoj treba staviti preko okluzivnog zavoja da bi se omogućila ravnomerna distribucija krema i zaštitila površina. U slučaju atopijskog dermatitisa, vreme primene treba smanjiti.

Za porocedure vezane za sluzokožu genitalnih organa, nije potreban okluzivni zavoj. Intrervenciju treba početi odmah po uklanjanju krema.

Za procedure vezane za ulceracije na nogama, preko debelog sloja leka Rebelia treba staviti okluzivni zavoj. Čišćenje treba započeti bez odlaganja, nakon uklanjanja krema.

Tuba leka Rebelia je namenjena za jednokratnu upotrebu za procedure vezane za ulceracije na nogama. Tuba sa bilo kakvim ostatkom sadržaja treba da se odbaci nakon svakog tretmana pacijenta.

## 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na lidokain i/ili prilokain ili lokalne anestetike amidnog tipa ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

## 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, naslednom ili idiopatskom methemoglobinemijom su više osetljivi na znake methemoglobinemije izazvane aktivnom supstancom. Kod pacijenata koji imaju deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze antidot metilen plavo je neefikasan kod redukcije methemoglobina, i može sam da oksiduje hemoglobin, te stoga terapija metilen plavim ne može biti primenjena.

Zbog nedovoljnih podataka o resorpciji, lek Rebelia se ne sme nanositi na otvorene rane (osim ulceracija na nogama).

Zbog potencijalno povećane resorpcije leka primenjenog na sveže obrijanu kožu, bitno je pridržavati se propisane doze, površine i vremena aplikacije (videti odeljak 4.2). Posebnu pažnju treba obratiti kada se primenjuje lek Rebelia kod pacijenata sa atopijskim dermatitisom. Kraće trajanje primene, 15-30 minuta, može biti dovoljno (videti odeljak 5.1). Trajanje primene duže od 30 minuta kod pacijenata sa atopijskim dermatitisom može dovesti do povećane učestalosti pojavljivanja lokalnih vaskularnih reakcija, naročito crvenila na mestu primene i u nekim slučajevima petehija i purpura (videti odeljak 4.8). Pre uklanjanja moluska kod dece sa atopijskim dermatitisom, preporučena je primena krema tokom 30 minuta.

Kada se nanosi u blizini očiju, lek Rebelia treba upotrebljavati sa posebnom pažnjom jer može izazvati iritaciju očiju. Takođe, gubitak zaštitnih refleksa može dovesti do iritacije kornee i moguće abrazije. Ukoliko dođe do kontakta sa očima, oko treba odmah isprati vodom ili fiziološkim rastvorom i zaštititi do vraćanja osetljivosti.

Lek Rebelia ne bi trebalo nanositi na oštećenu bubnu opnu. Testovi na laboratorijskim životinjama su pokazali da lek Rebelia ima ototoksični efekat kada prodre u srednje uvo. Nije došlo ni do kakvog poremećaja na životinjama sa intaktnom bubnom opnom, kada je njihov spoljašnji ušni kanal izložen leku Rebelia.

Pacijenti koji su na terapiji antiaritmicima klase III (npr. amjodaron) treba da budu pažljivo praćeni i treba razmotriti kontrolisanje EKG-a s obzirom na to da može doći do kumulativnog efekta na srčani mišić.

Lidokain i prilokain imaju baktericidna i antivirusna svojstva u koncentracijama iznad 0,5-2%. Zbog ovog razloga, iako jedna klinička studija ukazuje da reakcija imunizacije, prema proceni formiranja lokalnog ožiljka, nije ugrožena kada se krem koji sadrži kombinaciju lidokaina i prilokaina koristi pre BCG vakcinacije, rezultati intrakutane primene živih vakcina treba da budu praćeni.

*Pedijatrijska populacija*
Studije nisu uspele da pokažu efikasnost krema koji sadrži kombinaciju lidokaina i prilokaina kod uzimanja uzorka krvi iz pete kod novorođenčadi.
Kod novorođenčadi/odojčadi mlađe od 3 meseca, prolazno, povećanje vrednosti methemoglobina koje nije klinički značajno je obično uočeno do 12 sati nakon primene krema koji sadrži kombinaciju lidokaina i prilokaina u preporučenom doziranju.

Ako se preporučena doza prekorači, pacijenta treba pratiti zbog sistemskih neželjenih reakcija usled methemoglobinemije (videti odeljke 4.2, 4.8 i 4.9).
Lek Rebelia ne treba da se koristi:
- kod novorođenčadi i odojčadi mlađe od 12 meseci koja istovremeno primaju terapiju methemoglobin indukujućim agensima.
- kod prevremeno rođene dece, koja su rođena pre 37. nedelje gestacionog razvoja, jer su u riziku od pojave povećanih koncentracija methemoglobina.

Bezbednost i efikasnost primene krema koji sadrži kombinaciju lidokaina i prilokaina na kožu i sluzokožu genitalnih organa kod dece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Dostupni podaci o primeni u pedijatrijskoj populaciji ne pokazuju odgovarajuću efikasnost kod cirkumcizije (obrezivanja).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Lek Rebelia sadrži makrogolglicerilhidroksistearat koji može izazvati reakcije na koži.

**4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Prilokain u velikim dozama može dovesti do povećanja koncentracije methemoglobina naročito u kombinaciji sa methemoglobin indukujućim lekovima (npr. sulfonamidi, nitrofurantoin, fenitoin, fenobarbital). Ova lista nije konačna.

Kod velikih doza leka Rebelia, treba obratiti pažnju na rizik od dodatne sistemske toksičnosti kod pacijenata koji primaju druge lokalne anestetike ili medicinske proizvode koji su strukturno povezani sa lokalnim anestetikom, jer su toksični efekti kumulativni.

Specifične studije interakcije sa lidokainom/prilokainom i antiaritmicima klase III (npr. amjodaron) nisu sprovedene, ali se savetuje oprez (videti takođe odeljak 4.4).

Lekovi koji smanjuju klirens lidokaina (npr. cimetidin ili betablokatori) mogu prouzrokovati potencijalno toksične koncentracije u plazmi kada se lidokain primenjuje u ponovljenim velikim dozama tokom dužeg vremenskog perioda.

*Pedijatrijska populacija*
Specifična ispitivanja interakcija kod dece nisu sprovedena. Interakcije su najverovatnije slične kao kod odraslih.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća
Iako je lokalna primena povezana samo sa malom sistemskom resorpcijom, lek Rebelia kod trudnica treba primenjivati sa povećanom pažnjom jer nema dovoljno dostupnih podataka koji se odnose na upotrebu krema koji sadrži kombinaciju lidokaina i prilokaina kod trudnica. Međutim, studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne negativne efekte na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Reproduktivna toksičnost se javlja kod supkutane/intramuskularne primene velikih doza lidokaina ili prilokaina koje znatno prevazilaze izloženost kod lokalne primene (videti odeljak 5.3).

Lidokain i prilokain prolaze placentalnu barijeru i mogu biti resorbovani u fetalna tkiva. Razumno je pretpostaviti da su lidokain i prilokain korišćeni kod velikog broja trudnica i žena u reproduktivnom periodu. Do sada nisu prijavljeni nikakvi specifični poremećaji reproduktivnog procesa, npr. povećana incidenca malformacija ili drugi direktni ili indirektni štetni efekti na fetus.

Dojenje
Lidokain, po svemu sudeći i prilokain, se izlučuju u majčino mleko, ali u tako malim količinama, da generalno nema rizika od neželjenih reakcija po dete pri primeni terapijskih doza leka. Lek Rebelia se može koristiti tokom dojenja ako je to klinički potrebno.

Plodnost
Studije na životinjama nisu pokazale da primena ovog lek dovodi do poremećaja plodnosti kod mužjaka ni ženki pacova (videti odeljak 5.3).

**4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Rebelia nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama kada se koristi u preporučenim dozama.

## 4.8. Neželjena dejstva

*Sažetak bezbednosnog profila*
Najčešće uočene neželjene reakcije na lek (NRL) su povezane sa uslovima na mestu primene (prolazne lokalne reakcije na mestu primene), prijavljene su kao česte.

*Tabelarni prikaz neželjenih reakcija*
Učestalost neželjenih reakcija na lek (NRL) povezana sa terapijom lekom Rebelia prikazana je u tabeli u nastavku. Podaci u tabeli su bazirani na neželjenim reakcijama prijavljenim tokom kliničkih ispitivanja, i/ili tokom primene nakon stavljanja leka u promet. Neželjene reakcija su prikazane u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (engl. *MedDRA System Organ Class*, SOC) korišćenjem standardnih termina.
U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su navedene prema sledećim kategorijama učestalosti: veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

**Tabela 3. Neželjene reakcije**

| Klasa sistema organa | Česta | Povremena | Retka |
|---|---|---|---|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | | | Methemoglobinemija[1] |
| Poremećaji imunskog sistema | | | Preosetljivost[1, 2, 3] |
| Poremećaji oka | | | Iritacija kornee[1] |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | | Purpura[1], petehije[1] (posebno nakon duže primene kod dece sa atopijskim dermatitisom ili zaraznom moluskom) |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Osećaj pečenja[2,3]<br>Pruritus na mestu primene[2,3]<br>Eritem na mestu primene[1,2,3]<br>Edem na mestu primene[1,2,3]<br>Osećaj toplote na mestu primene[2,3]<br>Bledilo na mestu primene[1,2,3] | Osećaj pečenja[1]<br>Iritacija na mestu primene[3]<br>Pruritus na mestu primene[1]<br>Parestezija ne mestu primene[2] kao što je peckanje<br>Osećaj toplote na mestu primene[1] | |

[1]Koža
[2]Sluzokoža genitalnih organa
[3]Ulceracije na nogama

*Pedijatrijska populacija*
Frekvencija, vrsta i težina neželjenih reakcija su slični kod pedijatrijske i odrasle starosne grupe, osim methemoglobinemije, koja je češće uočena, često u vezi sa prevelikim dozama (videti odeljak 4.9), kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta od 0 do 12 meseci.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

### 4.9. Predoziranje

Prijavljeni su retki slučajevi klinički značajne methemoglobinemije. Prilokain u velikim dozama može uzrokovati povećanje koncentracije methemoglobina posebno kod osetljivih pojedinaca (videti odeljak 4.4), sa previše čestom primenom kod novorođenčadi i odojčadi mlađih od 12 meseci (videti odeljak 4.2) i pri istovremenoj primeni sa methemoglobin indukujućim lekovima (npr. sulfonamidi, nitrofurantoin, fenitoin i fenobarbital). Treba uzeti u obzir činjenicu da vrednosti očitane od strane pulsnog oksimetra mogu preceniti stvarnu zasićenost kiseonika u slučaju povećane frakcije methemoglobina; stoga, u slučajevima sumnje na methemoglobinemiju, može biti korisnije da se nadgleda zasićenje kiseonika upotrebom ko-oksimetrije.

Klinički značajnu methemoglobinemiju treba lečiti sporom intravenskom primenom metilen plavog (videti takođe odeljak 4.4).

Ukoliko se pojave drugi simptomi sistemske toksičnosti, očekivano je da su znaci po prirodi slični onima koji se javljaju kada se primeni lokalna anestezija drugim načinom primene. Toksičnost lokalnih anestetika se manifestuje simptomima ekscitacije nervnog sistema i, u teškim slučajevima, depresijom centralnog nervnog i kardiovaskularnog sistema. Teški neurološki simptomi (konvulzije, depresija CNS-a) moraju biti lečeni simptomatski sa respiratornom podrškom i primenom antikonvulzivnih lekova; znaci poremećaja cirkulacije leče se u skladu sa preporukama za reanimaciju.

S obzirom da je stopa apsorpcije iz intaktne kože spora, pacijenta koji pokazuje znake toksičnosti treba držati pod nadzorom nekoliko sati nakon hitnog tretmana.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** anestetici; lokalni anestetici; amidi

**ATC šifra:** N01BB20

Mehanizam delovanja
Lek Rebelia obezbeđuje dermalnu anesteziju preko oslobađanja lidokaina i prilokaina iz krema u epidermalni i dermalni sloj kože i u blizini dermalnih receptora za bol i nervnih završetaka.

Lidokain i prilokain su lokalni anestetici amidnog tipa. Oba stabilizuju neuronske membrane inhibiranjem jonskih kanala koji su potrebni za stvaranje i sprovođenje impulsa, čime se stvara lokalna anestezija. Kvalitet anestezije zavisi od vremena aplikacije i od doze.

Koža
Lek Rebelia se primenjuje na intaktnu kožu pod okluzivnim zavojem. Vreme potrebno za postizanje pouzdane anestezije neoštećene kože je od 1 do 2 sata, u zavisnosti od vrste intervencije. Efekat lokalne anestezije se poboljšava sa vremenom primene dužim od 1 do 2 sata u većini delova tela, izuzev kože lica i muških genitalnih organa. Zbog tanke kože lica i većeg protoka krvi, maksimalni efekat lokalne anestezije se na čelu i na obrazima dobija nakon 30-60 minuta. Slično tome, lokalna anestezija muških genitalnih organa postiže se nakon 15 minuta. Nakon primene leka Rebelia u trajanju od 1 do 2 sata, trajanje anestezije je najmanje 2 sata nakon uklanjanja zavoja, osim na licu gde je trajanje kraće. Lek Rebelia je podjednako efikasan i ima isto vreme početka anestezije za svetlu i za tamnu kožu (tipovi kože od I do VI).

U kliničkim ispitivanjima primene kombinacije lidokain/prilokain u obliku krema na intaktnoj koži nisu primećene razlike u bezbednosti ili efikasnosti (uključujući vreme početka anestezije) između gerijatrijskih pacijenata (starosti od 65 do 96 godina) i mlađih pacijenata.

Krem koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain proizvodi dvofazni vaskularni odgovor koji uključuje inicijalnu vazokonstrikciju, nakon čega sledi vazodilatacija na mestu primene (videti odeljak 4.8). Bez obzira na vaskularni odgovor, krem koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain olakšava ubod iglom u odnosu na placebo krem. Kod pacijenata sa atopijskim dermatitisom se vidi slična, ali kraća vaskularna reakcija, sa eritemom koji se javlja posle 30-60 minuta, što ukazuje na bržu resorpciju kroz kožu (videti odeljak 4.4). Krem koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain može prouzrokovati prolazno povećanje debljine kože, delimično uzrokovano hidratacijom kože pod okluzivnim zavojem. Debljina kože se smanjuje tokom 15 minuta izlaganja vazduhu.

Dubina kutane anestezije se povećava sa vremenom primene. Kod 90% pacijenata anestezija je dovoljna za ubacivanje biopsijskog *punch-a* (prečnika 4 mm) na dubinu od 2 mm nakon 60 minuta i 3 mm posle 120 minuta primene krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain.

Upotreba krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain pre MMR ili intramuskularnih *diphtheria-pertussis-tetanus-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b* (DTaP-IPV-Hib) ili vakcina protiv hepatitisa B ne utiče na srednje titre antitela, brzinu serokonverzije ili udeo pacijenata koji postižu zaštitu ili pozitivne titre antitela nakon imunizacije, u poređenju sa pacijentima koji su lečeni placebom.

Sluzokoža genitalnih organa
Resorpcija sa sluzokože genitalnih organa je veća a vreme početka delovanja anestezije je kraće nego nakon aplikacije na kožu.

Nakon 5-10 minuta aplikacije krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain na sluzokožu ženskih genitalnih organa, prosečno trajanje efektivne analgezije na tretman argonskim laserskim stimulusom, koji izaziva oštar, peckajući bol je 15-20 minuta (vreme individualno varira u opsegu 5-45 minuta).

Ulceracije na nogama
Pouzdana anestezija za čišćenje ulceracija na nogama postiže se nakon primene u trajanju od 30 minuta kod većine pacijenata. Dužina vremena primene od 60 minuta može dodatno poboljšati anesteziju. Postupak čišćenja treba početi u roku od 10 minuta nakon uklanjanja krema. Klinički podaci koji se odnose na duži period čekanja nisu dostupni. Krem koji sadrži kombinaciju lidokain/ prilokain smanjuje postoperativni bol u trajanju do 4 sata nakon čišćenja rane/debridmana. Krem koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain smanjuje broj procedura čišćenja potrebnih da se postigne čisti ulcer, u poređenju sa čišćenjem sa placebo kremom. Nisu zabeleženi negativni efekti na zarastanje ulkusa kao ni bakterijsku floru.

Pedijatrijska populacija

Kliničke studije obuhvataju više od 2300 pedijatrijskih pacijenata svih starosnih grupa i pokazale su efikasnost kod smanjenja bolova povezanih sa upotrebom igle (venopunktura, kanulacija, s.c. i i.m. vakcinacije, lumbalna punkcija), kod laserskog lečenja vaksularnih lezija i kiretaža zaraznih moluska. Krem koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain smanjuje bol kako tokom ubadanja igle tako i tokom ubrizgavanja vakcina. Efikasnost analgetika je povećana trajanjem primene od 15 do 90 minuta na normalnoj koži, ali na vaskularnim lezijama primena u trajanju od 90 minuta nije dala nikakvu korist umesto primene u trajanju od 60 minuta. Nije bilo koristi od krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain u odnosu na placebo kod krioterapije običnih bradavica tečnim azotom. Nije moguće pokazati adekvatnu efikasnost kod cirkumcizije (obrezivanja).

Jedanaest kliničkih studija sprovedenih kod novorođenčadi i odojčadi pokazalo je da se maksimalne koncentracije methemoglobina pojavljuju oko 8 sati nakon dermalne primene krema koji sadrži lidokain/prilokain, i klinički su beznačajne kada se koristi preporučena doza, i vraćaju se u normalne vrednosti nakon odprilike 12-13 sati. Stvaranje methemoglobina je povezano sa kumulativnom količinom prilokaina perkutano resorbovanog, pa se stoga može povećati sa produženim vremenom primene krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain.

Upotreba krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain pre MMR- ili intramuskularnih *diphtheria-pertussis-tetanus-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b-* (DTaP-IPV-Hib) ili Hepatitis B-vakcina nije uticala na srednje titre antitela, brzinu serokonverzije ili udeo pacijenata koji su postigli zaštitu ili pozitivne titre antitela nakon imunizacije, u poređenju sa pacijentima koji su lečeni placebom.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija, distribucija, biotransformacija i eliminacija
Sistemska resorpcija lidokaina i prilokaina iz krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain zavisi od doze, površine na kojoj se primenjuje i vremena primene. Dodatni faktori uključuju debljinu kože (koja varira u različitim delovima tela), drugih uslova kao što su oboljenja kože i brijanje. Kod primene na ulceracijama na nogama, karakteristike ulcera takođe mogu uticati na resorpciju. Koncentracija u plazmi nakon tretmana kremom koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain je 20-60% manja za prilokain za nego za lidokain, zbog većeg volumena distribucije i bržeg klirensa. Glavni put za eliminaciju lidokaina i prilokaina je preko hepatičnog metabolizma, a metaboliti se izlučuju preko bubrega. Međutim, stopa metabolizma i eliminacije lokalnih anestetika nakon topikalne primene krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain je regulisana brzinom resorpcije. Stoga, smanjenje klirensa, kao što je slučaj kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre, ograničeno utiče na sistemske koncentracije u plazmi nakon pojedinačne doze krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain i nakon pojedinačnih doza ponovljenih jednom dnevno, kratkoročno (do 10 dana).

Simptomi toksičnosti lokalnih anestetika postaju očigledniji pri povećanju koncentracije u plazmi od 5 do 10 mikrograma/mL bilo koje aktivne supstance. Trebalo bi pretpostaviti da su toksičnosti lidokaina i prilokaina kumulativne.

*Intaktna koža*
Nakon aplikacije na butine kod odraslih (60 g krema/400 $cm^2$ tokom 3 sata), stepen resorpcije iznosio je otprilike 5% lidokaina i prilokaina. Maksimalne koncentracije u plazmi (srednja vrednost 0,12 i 0,07 mikrograma/ml) su postignute približno 2-6 sati nakon primene.

Stepen sistemske resorpcije iznosio je oko 10% nakon primene na lice (10 g/100 $cm^2$ tokom 2 sata). Maksimalne koncentracije u plazmi (srednja vrednost 0,16 i 0,06 mikrograma/ml) su postignute nakon otprilike 1,5-3 sata.

U ispitivanjima presađivanja kože kod odraslih, primena do 7 sati 40 minuta na butinu ili nadlakticu, na površinu do 1500 $cm^2$ imala je za posledicu maksimalne koncentracije u plazmi koje nisu bile veće od 1,1 mikrograma/ml lidokaina i 0,2 mikrograma/ml prilokaina.

*Sluzokoža genitalnih organa*
Nakon primene 10 g krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain tokom 10 minuta na vaginalnu sluzokožu, maksimalne koncentracije lidokaina i prilokaina u plazmi (prosečno 0,18 mikrograma/ml i 0,15 mikrograma/ml) su postignute nakon 20-45 minuta.

*Ulceracije na nogama*
Posle pojedinačne primene od 5 do 10 g krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain na ulceracije na nogama površine do 64 $cm^2$ tokom 30 minuta, maksimalne koncentracije lidokaina u plazmi (opseg 0,05-0,25 mikrograma/ml, jedna pojedinačna vrednost 0,84 mikrograma/ml) i prilokaina (0,02-0,08 mikrograma/ml) su dostignute u roku od 1 do 2,5 sata.

Nakon primene u trajanju od 24 sata na ulceracije na nozi površine do 50-100 $cm^2$, maksimalne koncentracije lidokaina u plazmi (0,19-0,71 mikrograma/ml) i prilokaina (0,06-0,28 mikrograma/ml) obično su dostignute u roku od 2-4 sata.

Nakon ponovljene primene 2-10 g krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain na ulceracije na nogama površine do 62 $cm^2$ tokom 30-60 minuta 3-7 puta nedeljno, do 15 doza tokom perioda od jednog meseca, nije bilo očigledne akumulacije lidokaina i njegovih metabolita monoglicinksilidida i 2,6-ksilidina ili prilokaina i njegovog metabolita orto-toluidina u plazmi. Maksimalne zabeležene koncentracije lidokaina, monoglicinksilidida i 2,6-ksilidina u plazmi iznosile su redom 0,41, 0,03 i 0,01 mikrograma/ml. Maksimalne zabeležene koncentracije prilokaina i orto-toluidina u plazmi su bile 0,08 mikrograma/ml i 0,01 mikrogram/ml.

Nakon ponovljene primene 10 g krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain na hronične ulceracije na nogama površine između 62-160 $cm^2$ tokom 60 minuta jednom dnevno tokom 10 uzastopnih dana, prosečna maksimalna koncentracija u plazmi zbira koncentracija lidokaina i prilokaina iznosila je 0,6 mikrograma/ml. Maksimalna koncentracija ne zavisi od starosne dobi pacijenta, ali je značajno ($p < 0,01$) povezana sa površinom ulcera. Povećavanje površine ulcera za 1 $cm^2$ dovodi do povećanja $C_{max}$ zbira koncentracija lidokaina i prilokaina za 7,2 nanograma/ml. Zbir maksimalnih koncentracija lidokaina i prilokaina u plazmi je manji od jedne trećine onih koje su povezane sa toksičnim reakcijama, bez očigledne akumulacije tokom 10 dana.

*Posebna populacija*

*Stariji pacijenti*
Koncentracije lidokaina i prilokaina u plazmi kod gerijatrijskih i negerijatrijskih pacijenata nakon aplikacije krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain na neoštećenu kožu su veoma male i mnogo ispod potencijalno toksičnih vrednosti.

*Pedijatrijska populacija*
Maksimalne koncentracije lidokaina i prilokaina u plazmi nakon primene krema koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain kod pedijatrijskih pacijenata različitog uzrasta su takođe ispod potencijalno toksičnih vrednosti. Videti tabelu 4.

**Tabela 4. Koncentracije lidokaina i prilokaina u plazmi kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 0 meseci do 8 godina.**

| Uzrast | Količina primenjenog krema | Vreme primene krema na koži | Koncentracija u plazmi [nanogram/ml] | |
|---|---|---|---|---|
| | | | lidokain | prilokain |
| 0 – 3 meseca | 1 g/10 $cm^2$ | 1 sat | 135 | 107 |
| 3 – 12 meseci | 2 g/16 $cm^2$ | 4 sata | 155 | 131 |
| 2 – 3 godine | 10 g/100 $cm^2$ | 2 sata | 315 | 215 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6 – 8 godina | 10-16 g/100-160 $cm^2$ (1 g/10 $cm^2$) | 2 sata | 299 110 |

**5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

U studijama na životinjama toksičnost koja je primećena nakon velikih doza lidokaina ili prilokaina, samostalno ili u kombinaciji, sastojala se od efekata na centralni nervni i kardiovaskularni sistem. Kada su lidokain i prilokain primenjeni u kombinaciji, primećeni su samo kumulativni efekti, bez naznaka sinergije ili neočekivane toksičnosti. Pokazalo se da obe aktivne supstance imaju malu akutnu toksičnost nakon oralne primene, pružajući dobar okvir bezbednosti u slučaju da se krem koji sadrži kombinaciju lidokain/prilokain nehotično proguta. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, embriotoksični ili fetotoksični efekti lidokaina su detektovani pri dozama od 25 mg/kg s.c. na zecu i za prilokain počevši pri dozama od 100 mg/kg i.m. na pacovu. Pri dozama manjim od toksičnog opsega za ženke pacova, lidokain nema uticaja na postnatalni razvoj potomstva. Nije primećeno pogoršanje plodnosti mužjaka ili ženki pacova usled primene lidokaina ili prilokaina. Lidokain prelazi placentalnu barijeru jednostavnom difuzijom. Odnos embriofetalne doze i koncentracije u serumu ženke je 0,4 do 1,3.

Ni jedan od navedenih lokalnih anestetika nije pokazao genotoksični potencijal ni u *in vitro* niti u *in vivo* testovima genotoksičnosti. Studije kancera nisu sprovedene ni sa lidokainom niti sa prilokainom samostalno niti sa njihovom kombinacijom, zbog indikacije i trajanja terapijske upotrebe ovih aktivnih supstanci.

Postoje dokazi da metabolit lidokaina, 2,6-dimetilanilin i metabolit prilokaina, orto-toluidin, pokazuju genotoksičnu aktivnost. U pretkliničkim toksikološkim ispitivanjima u kojima je procenjivana hronična izloženost, pokazano je da ovi metaboliti imaju kancerogeni potencijal. Upoređujući izračunatu maksimalnu izloženost kod ljudi prilikom povremene upotrebe lidokaina i prilokaina, sa izloženošću koja se koristi u pretkliničkim studijama, procene rizika ukazuju na širok okvir bezbednosti u kliničkoj upotrebi**.**

Lokalne studije tolerancije u kojima je korišćena 1: 1 (v/v) mešavina lidokaina i prilokaina u obliku emulzije, krema ili gela pokazuju da se ove formulacije dobro tolerišu na neoštećenoj i oštećenoj koži i mukoznim membranama.

Izražena nadražajna reakcija je primećena nakon jednokratne primene na oči 50 mg/g emulzije koja sadrži lidokain i prilokain u odnosu 1: 1 (v/v) u studiji na životinjama. Ovo je ista koncentracija lokalnih anestetika i slična formulacija kao za lek Rebelia. Na ovu očnu reakciju mogla je uticati velika pH vrednost formulacije emulzije (približno 9), ali je verovatno takođe delom rezultat nadražujućeg potencijala samih lokalnih anestetika.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Makrogolglicerilhidroksistearat
Karbomer 974P
Natrijum-hidroksid
Voda, prečišćena

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 30 meseci
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 6 meseci

**6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C. Ne čuvati u frižideru ili zamrzavaču.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je aluminijumska tuba koja sadrži 30 g krema, sa unutrašnje strane prekrivena epoksi-fenolnom smolom, zaptivena lateks zaštitnom membranom i zatvorena zatvaračem od polipropilena sa navojem sa unutrašnjim zašiljenim vrhom za perforaciju zaštitne membrane. Spoljašnja površina tube je obložena emajlom.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi tuba sa 30 g krema (1 x 30 g) i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

*Mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka*
Osobe koje često nanose ili uklanjaju krem treba da osiguraju da se kontakt izbegava da bi se sprečio razvoj preosetljivosti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

000570166 2026

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 01.06.2021.
Datum obnove dozvole: 03.09.2026.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2026.