

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lidocaína/ Prilocaína ratiopharm 25 mg/g + 25 mg/g Crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de crema contiene 25 mg de lidocaína y 25 mg de prilocaína.

Excipiente con efecto conocido:

Cada gramo de crema contiene 19 mg de hidroxistearato de macrogolglicerol (aceite de ricino hidrogenado polioxil).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema

Crema blanca blanda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lidocaína/ prilocaína 25 mg/g + 25 mg/g crema está indicada para:

- Anestesia tópica de la piel en relación con:
 - Inserción de agujas e inyecciones, por ej. catéteres intravenosos, extracción de muestras de sangre o vacunación;
 - intervenciones quirúrgicas superficiales, por ej. tratamiento con láser y eliminación del vello
 - en adultos y en población pediátrica
- Anestesia tópica de la mucosa genital, p. ej., antes de intervenciones quirúrgicas superficiales o de anestesia por infiltración en adultos y adolescentes ≥ 12 años.
- Anestesia tópica para úlceras en extremidades inferiores, para facilitar la limpieza mecánica/desbridamiento sólo en adultos..

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes

Los detalles de las Indicaciones o Procedimientos de uso, con Posología y Tiempo de Aplicación se proporcionan en las Tablas 1 y 2.

Para más detalles sobre el uso apropiado del producto en dichos procedimientos, consultar *Forma de administración*.

Tabla 1 Adultos y adolescentes de 12 o más años de edad

Indicación/Procedimiento	Posología y tiempo de aplicación
Piel	
Intervenciones menores, p. ej.: inserción de agujas y tratamiento quirúrgico de lesiones localizadas.	2 g (aprox. la mitad de un tubo de 5 g) o aprox. 1,5 g/10 cm ² durante un período de 1 a 5 horas. ¹⁾
Procedimientos dermatológicos en piel recién rasurada de zonas amplias del cuerpo, p.ej., depilación láser (autoaplicación por parte del paciente)	Dosis máxima recomendada: 60 g. Área tratada máxima recomendada: 600 cm ² durante un mínimo de 1 hora, máximo 5 horas ¹⁾ .
Intervenciones dérmicas de mayor importancia en zonas más extensas en entornos hospitalarios, p. ej., injertos de piel parcial (trasplante cutáneo).	Aprox. 1,5-2 g/10 cm ² durante un período de 2 a 5 horas. ¹⁾
Piel de los órganos genitales masculinos Antes de la inyección de anestésicos locales	1 g/10 cm ² durante 15 minutos
Piel de los órganos genitales femeninos Antes de la inyección de anestésicos locales ²⁾	1-2 g/10 cm ² durante 60 minutos
Mucosa genital	
Tratamiento quirúrgico de lesiones localizadas, p. ej.: la extirpación de verrugas genitales (condiloma acuminado) y antes de la inyección de anestesia local.	Aprox. 5-10 g de crema durante un período de 5-10 minutos ^{1) 3) 4)} .
Antes del curetaje cervical.	Administre 10 g de crema en los fómices vaginales laterales durante 10 minutos.
Úlcera(s) en extremidades inferiores	
<u>Sólo en adultos</u> Limpieza mecánica/desbridamiento	Aprox. 1-2 g/10 cm ² , hasta un máximo de 10 g, en la úlcera (o úlceras) de la pierna ^{3) 5)} . Tiempo de aplicación: de 30 a 60 minutos.

- 1) La actividad anestésica se reduce transcurrido un período más largo desde la aplicación.
- 2) En la piel genital femenina, lidocaína/ prilocaína sola aplicada durante 60 o 90 minutos no proporciona la anestesia suficiente para la termocauterización o diatermia de las verrugas genitales
- 3) No se han determinado las concentraciones plasmáticas en pacientes tratados con dosis de >10 g (ver también la sección 5.2).
- 4) En adolescentes que pesan menos de 20 kg, la dosis máxima de lidocaína/ prilocaína en la mucosa genital se reducirá proporcionalmente.

5) Lidocaína/ prilocaína se ha utilizado hasta 15 veces, durante un período de entre 1 y 2 meses, para el tratamiento de úlceras en extremidades inferiores sin que se haya observado una pérdida de eficacia ni un aumento del número de reacciones adversas o de la gravedad de las mismas.

Población pediátrica

Tabla 2 Pacientes pediátricos 0-11 años de edad

<u>Grupo de edad</u>	<u>Procedimiento</u>	<u>Posología y tiempo de aplicación</u>
	<u>Intervenciones menores p.ej. Inserción de agujas y tratamiento quirúrgico de lesiones localizadas.</u>	<u>Aprox. 1 g/10 cm² durante una hora (ver detalles a continuación)</u>
<u>Neonatos y lactantes de 0-2 meses</u> ^{1) 2) 3)}		<u>Hasta 1 g y 10 cm² durante una hora</u> ⁴⁾
<u>Lactantes 3-11 meses</u> ^{1), 2)}		<u>Hasta 2 g y 20 cm² durante una hora</u> ⁵⁾
<u>Niños 1-5 años</u>		<u>Hasta 10 g y 100 cm² durante 1- 5 horas</u> ⁶⁾
<u>Niños 6-11 años</u>		<u>Hasta 20 g y 200 cm² aplicados durante -1-5 horas</u> ⁶⁾
<u>Pacientes pediátricos con dermatitis atópica</u>	<u>Antes de la extracción del molusco</u>	<u>Tiempo de aplicación: 30 minutos</u>

- 1) En neonatos nacidos a término y en lactantes menores de 3 meses, solo debe aplicarse una dosis en un período de 24 horas. En niños de 3 meses en adelante solo debe aplicarse un máximo de 2 dosis en 24 horas separadas al menos por un intervalo de 12 horas, ver secciones 4.4 y 4.8.
- 2) Por motivos de seguridad, lidocaína/ prilocaína no se debe usar en lactantes de hasta 12 meses que estén en tratamiento con fármacos inductores de metahemoglobina (ver sección 4.4 y 4.8).
- 3) Por motivos de seguridad, lidocaína/ prilocaína no se debe usar antes de la semana gestacional 37, ver sección 4.4.
- 4) No se ha documentado la aplicación durante > 1 hora.
- 5) Después de la aplicación durante un periodo de hasta 4 horas sobre 16 cm² no se ha observado un incremento clínicamente significativo en los niveles de metahemoglobina.
- 6) Después de una aplicación más prolongada, la anestesia disminuye.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del uso de lidocaína/ prilocaína en la piel genital y la mucosa genital en niños menores de 12 años.

Los datos pediátricos disponibles no demuestran la eficacia adecuada para la circuncisión.

Pacientes de edad avanzada

No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesaria una reducción de una dosis única en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal reducida.

Forma de administración

Uso cutáneo

La membrana protectora del tubo se perfora presionando el tapón.

1 g de lidocaína/ prilocaína extraída de un tubo de 30 g es aproximadamente 3,5 cm. Si se requieren niveles altos de exactitud en la administración para evitar una sobredosis (es decir, dosis cercanas a la dosis máxima en neonatos o si se requieren dos aplicaciones en un período de 24 horas), se puede usar una jeringa donde 1 ml = 1 g.

Se debe aplicar una capa gruesa de lidocaína/ prilocaína en la piel, incluida la piel genital, bajo un apósito oclusivo. Para la aplicación en áreas extensas, como trasplante cutáneo, colocar un vendaje elástico sobre el apósito oclusivo para obtener una distribución uniforme de la crema y proteger el área. Si existe dermatitis atópica, el tiempo de aplicación se debe reducir.

Para procedimientos relacionados con la mucosa genital, no se requiere apósito oclusivo. El procedimiento debe comenzar inmediatamente después de eliminar la crema.

Para procedimientos relacionados con úlceras de las extremidades inferiores, aplicar una capa gruesa de lidocaína/ prilocaína y cubrir con un apósito oclusivo. La limpieza debe comenzar inmediatamente después de la eliminación de la crema.

El tubo de lidocaína/ prilocaína está destinado a un uso único cuando se usa para úlceras de las extremidades inferiores: el tubo con el resto del contenido del producto se debe desechar después de tratar a un paciente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o anestésicos locales de tipo amida o a cualquiera de los excipientes que se mencionan en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, son más susceptibles a mostrar signos de metahemoglobinemia inducida por fármacos. En pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, el antídoto azul de metileno es ineficaz para reducir la metahemoglobina y es capaz de oxidar la propia hemoglobina y, por consiguiente, no se puede administrar tratamiento con azul de metileno.

Debido a la falta de datos de absorción, lidocaína/ prilocaína crema no debe aplicarse en heridas abiertas (excepto en úlceras de extremidades inferiores).

Debido a que potencialmente se puede producir una absorción mayor en la piel recién rasurada es importante adherirse a la dosis, área y tiempo de aplicación recomendados (ver sección 4.2).

Tenga especial precaución al aplicar lidocaína/ prilocaína crema en pacientes con dermatitis atópica. Un tiempo de aplicación más corto, de 15 a 30 minutos, puede ser suficiente (ver sección 5.1). Los tiempos de aplicación que superen los 30 minutos en pacientes con dermatitis atópica pueden producir una mayor incidencia de reacciones vasculares locales, especialmente enrojecimiento en el sitio de aplicación y, en algunos casos, petequias y púrpura (ver sección 4.8). Antes de extirpar un molusco en niños con dermatitis atópica se recomienda aplicar la crema durante 30 minutos.

La aplicación de lidocaína/ prilocaína crema cerca de los ojos debe hacerse con extremo cuidado ya que puede causar irritación ocular. Además, la pérdida de los reflejos protectores oculares puede producir irritación de la córnea y posible abrasión. Si la crema entra en contacto con los ojos, enjuague inmediatamente el ojo afectado con agua o con solución salina y protéjalo hasta que recupere la sensibilidad.

Lidocaína/ prilocaína crema no debe aplicarse en membranas timpánicas lesionadas. Los estudios realizados con animales han mostrado que lidocaína/ prilocaína crema tiene un efecto ototóxico cuando se introduce en el oído medio. Sin embargo, no se observaron anomalías al aplicar lidocaína/ prilocaína crema en el canal auditivo externo en animales cuya membrana timpánica estaba intacta.

Los pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos de clase III (p. ej.: amiodarona) deben someterse a estrecha vigilancia médica y se debe considerar la monitorización electrocardiográfica ya que los efectos cardíacos pueden sumarse.

La lidocaína y la prilocaína tienen propiedades bactericidas y antivíricas en concentraciones superiores a 0,5 – 2%. Por esta razón, y aunque uno de los ensayos clínicos sugiere que la respuesta de inmunización evaluada por la formación local de ronchas no se ve afectada por la utilización de lidocaína/ prilocaína crema antes de la vacuna BCG, los resultados de las inyecciones intracutáneas de vacunas con microbios vivos deben vigilarse.

Población pediátrica

En los estudios realizados no ha sido posible demostrar la eficacia de lidocaína/ prilocaína crema para la punción del talón en neonatos.

En lactantes/neonatos de menos de 3 meses generalmente se observa un aumento sin relevancia clínica y transitorio de los niveles de metahemoglobina durante un período de hasta 12 horas tras la aplicación de lidocaína/ prilocaína crema a la dosis recomendada.

Si se excede la dosis recomendada, se debe vigilar al paciente para determinar la aparición de reacciones adversas sistémicas secundarias a metahemoglobinemia (ver secciones 4.2, 4.8 y 4.9).

Lidocaína/ Prilocaína ratiopharm no deberá utilizarse en los casos siguientes:

- en neonatos/lactantes hasta 12 meses de edad bajo tratamiento concomitante con agentes inductores de metahemoglobina.
- en neonatos prematuros con una edad gestacional inferior a 37 semanas debido al riesgo de desarrollo de niveles elevados de metahemoglobina.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del uso de lidocaína/ prilocaína crema en la piel genital ni en la mucosa genital en niños menores de 12 años.

Los datos pediátricos disponibles no demuestran la eficacia adecuada para la circuncisión.

Excipientes

Hidroxiestearato de macroglicerol (aceite de ricino hidrogenado polioxil)

Puede causar reacciones cutáneas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Prilocaína a dosis altas puede causar un incremento de los niveles plasmáticos de metahemoglobina, particularmente junto con otros fármacos inductores de ésta (p. ej.: sulfonamidas, nitrofurantoina, fenitoína, fenobarbital). Esta lista no es exhaustiva.

Si se utilizan dosis elevadas de lidocaína/ prilocaína crema es necesario tener en cuenta el riesgo de toxicidad sistémica adicional en pacientes a los que se administran otros medicamentos anestésicos o medicamentos relacionados estructuralmente con las anestésias locales ya que el efecto tóxico es aditivo.

Aún no se han realizado estudios específicos de interacción de la lidocaína/prilocaína con fármacos antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona), por lo que se recomienda precaución (ver también sección 4.4).

Los medicamentos que reducen el aclaramiento de la lidocaína (p. ej., cimetidina o beta-bloqueantes) pueden causar concentraciones en plasma potencialmente tóxicas cuando se administra lidocaína repetidamente en dosis altas y durante un largo período.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacción específicos. Es probable que las interacciones sean similares a las de la población adulta.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque la aplicación tópica está asociada sólo a un nivel bajo de absorción sistémica, el uso de lidocaína/prilocaína crema en mujeres embarazadas se debe hacer con precaución debido al número insuficiente de datos disponibles relativos al uso de lidocaína/ prilocaína crema en mujeres embarazadas. Sin embargo, estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Se ha observado toxicidad para la reproducción con la administración subcutánea/intramuscular de altas dosis de lidocaína o prilocaína que exceden en mucho a la exposición de la aplicación tópica (ver sección 5.3).

Tanto la lidocaína como la prilocaína atraviesan la barrera placentaria y pueden ser absorbidas por los tejidos fetales. Es razonable suponer que un gran número de mujeres embarazadas y en edad fértil han usado lidocaína y prilocaína, y hasta la fecha no se han notificado alteraciones específicas que afecten a la reproducción, como un aumento de la incidencia de malformaciones u otros efectos perjudiciales directos o indirectos en el feto.

Lactancia

La lidocaína y, con toda probabilidad, la prilocaína se excretan en la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que por lo general no presentan un riesgo para la salud del niño, siempre que se usen en dosis terapéuticas. Lidocaína/ Prilocaína ratiopharm se puede usar durante la lactancia si está clínicamente indicado.

Fertilidad

Los estudios en animales no han demostrado afectación de la fertilidad en ratas macho o hembras (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lidocaína/ prilocaína crema sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o despreciable cuando se usa a las dosis recomendadas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) observadas más frecuentemente están relacionadas con las condiciones en el lugar de administración (reacciones locales transitorias en el lugar de aplicación) y se han notificado como frecuentes.

Tabla de reacciones adversas

Las incidencias de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) asociadas con el tratamiento con Lidocaína/ Prilocaína ratiopharm se tabulan a continuación. La tabla se basa en los acontecimientos adversos notificados durante los ensayos clínicos y/o el uso postcomercialización. La frecuencia de las reacciones adversas se presenta de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y a nivel de término preferido.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se indican en categorías de frecuencia de: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Metahemoglobinemia ¹
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ^{1, 2, 3}
Trastornos oculares			Irritación corneal ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Púrpura ¹ , petequias ¹ (especialmente tras tiempos de aplicación de mayor duración en niños con dermatitis atópica o molusco contagioso)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de quemazón ^{2, 3} Prurito en la zona de aplicación ^{2, 3} Eritema en la zona	Sensación de quemazón ¹ Irritación en la zona de aplicación ³	

de aplicación ^{1,2,3}	Prurito en la zona de aplicación ¹
Edema en la zona de aplicación ^{1,2,3}	Parestesia en la zona de aplicación ² como sensación de hormigueo
Calor en la zona de aplicación ^{2,3}	Calor en el sitio de aplicación ¹
Palidez en la zona de aplicación ^{1,2,3}	

- 1) Piel
- 2) Mucosa genital
- 3) Úlceras en piernas

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas son similares en los pacientes adultos y pediátricos, excepto en el caso de la metahemoglobinemia, que se ha observado con más frecuencia en neonatos y lactantes de 0 a 12 meses, a menudo en relación con una sobredosis (ver sección 4.9).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos raros de metahemoglobinemia de relevancia clínica. Las dosis altas de prilocaína pueden aumentar los niveles de metahemoglobina, especialmente en individuos susceptibles (sección 4.4), con la administración demasiado frecuente en neonatos y lactantes de menos de 12 meses de edad (sección 4.2) y en conjunción con compuestos inductores de este trastorno (p. ej., sulfonamidas, nitrofurantoína, fenitoína y fenobarbital). Debe tenerse en cuenta el hecho de que los valores del pulsioxímetro pueden sobreestimar el valor real de saturación de oxígeno en caso de que se haya producido un aumento de la fracción de metahemoglobina; por lo tanto, cuando haya sospecha de metahemoglobinemia, puede ser más útil medir la saturación de oxígeno mediante cooximetría.

La metahemoglobinemia de relevancia clínica debe tratarse mediante la administración de una inyección intravenosa lenta de azul de metileno (ver también sección 4.4).

Si se produjeran otros síntomas de toxicidad sistémica, se espera que los signos sean similares en cuanto a su naturaleza a los que se producen al administrar anestésicos locales por otras vías. La toxicidad de los anestésicos locales se manifiesta con síntomas de excitación del sistema nervioso y, en casos graves, depresión cardiovascular y del SNC. Síntomas neurológicos graves (convulsiones, depresión del SNC) deben tratarse sintomáticamente mediante respiración asistida y la administración de fármacos anticonvulsivantes; los signos circulatorios deben tratarse siguiendo las recomendaciones para reanimación.

Debido a que la tasa de absorción de la piel intacta es baja, si un paciente muestra signos de toxicidad deberá mantenerse en observación durante varias horas después de recibir tratamiento de urgencia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos, locales; amidas

Código ATC: N01B B20

Mecanismo de acción

Lidocaína/ prilocaína crema proporciona anestesia dérmica mediante la liberación de lidocaína y prilocaína de la crema hacia las capas de la epidermis y la dermis de la piel y las zonas próximas a los receptores del dolor y a las terminaciones nerviosas.

Lidocaína y prilocaína son anestésicos locales tipo amida. Ambos estabilizan las membranas neuronales por inhibición de los flujos iónicos que se requieren para la iniciación y conducción de los impulsos nerviosos, con lo cual se produce anestesia local. La calidad de la anestesia depende del tiempo de aplicación y de la dosis.

Efectos farmacodinámicos y Eficacia clínica y seguridad

Piel

Lidocaína/ prilocaína crema se aplica sobre la piel intacta bajo un vendaje oclusivo. El tiempo necesario para asegurar la anestesia de la piel intacta es de 1-2 horas, en función del tipo de intervención. El efecto anestésico local mejora con tiempos de aplicación más prolongados de 1 a 2 horas en la mayor parte del cuerpo, con excepción de la piel de la cara y los genitales masculinos. Dado lo fina que es la piel facial y el alto flujo sanguíneo del tejido, el efecto anestésico local máximo se obtiene después de 30-60 minutos en la frente y en las mejillas. De modo similar, la anestesia local de los genitales masculinos se alcanza al cabo de 15 minutos. La duración de la anestesia, tras la aplicación de lidocaína/ prilocaína crema durante 1-2 horas, es al menos de 2 horas después de retirar el vendaje oclusivo, salvo en la cara donde la duración es más corta. Lidocaína/ prilocaína crema es igualmente eficaz y posee el mismo tiempo de inicio de la anestesia en todo el rango de piel clara a oscura pigmentada (tipos de piel I a VI).

En estudios clínicos de crema de lidocaína/prilocaína sobre piel intacta, no se observaron diferencias en relación a la seguridad o a la eficacia (incluyendo comienzo de la anestesia) entre pacientes geriátricos (65 a 96 años) y pacientes más jóvenes.

Lidocaína/ prilocaína crema produce una respuesta vascular bifásica que empieza con una vasoconstricción seguida de una vasodilatación en la zona de aplicación (ver sección 4.8.). Independientemente de la respuesta vascular, lidocaína/ prilocaína crema facilita los procedimientos con agujas en comparación con la crema de placebo. En pacientes con dermatitis atópica se ha observado una reacción vascular similar pero más corta, la aparición de un eritema transcurridos 30-60 minutos, dato que indica una mayor rapidez de absorción de la piel (ver sección 4.4). Lidocaína/ prilocaína crema puede causar un aumento transitorio del grosor de la piel, parcialmente causado por hidratación de la piel debajo del vendaje oclusivo. El grosor de la piel disminuye durante el transcurso de los 15 minutos de exposición al aire.

La profundidad de la anestesia cutánea aumenta con el tiempo de aplicación. En el 90% de los pacientes, la anestesia es suficiente para la inserción de un punzón para biopsia (4 mm de diámetro) hasta una profundidad de 2 mm tras 60 minutos y de 3 mm tras 120 minutos de tratamiento con crema de lidocaína/prilocaína.

El uso de lidocaína/ prilocaína crema antes de las vacunas contra sarampión-paperas-rubeola o vacunas intramusculares contra difteria-tosferina-tétanos-poliovirus inactivados-*Haemophilus influenzae b* o Hepatitis B, no afecta los títulos medios de anticuerpos, la tasa de seroconversión o la proporción de pacientes que alcanzan unos títulos de anticuerpos protectores o positivos después de la inmunización cuando se comparan con pacientes tratados con placebo,.

Mucosa genital

La absorción en la mucosa genital es más rápida y tarda menos tiempo en empezar el efecto de la anestesia que cuando se aplica sobre la piel.

Después de una aplicación de 5-10 minutos de crema de lidocaína/prilocaína en la mucosa genital femenina, el promedio de la duración de la analgesia efectiva a un estímulo de láser argón, que produce un dolor agudo punzante fue de 15-20 minutos (variaciones individuales en el intervalo de 5-45 minutos).

Úlceras de extremidades inferiores

En la mayoría de pacientes se obtiene una anestesia suficiente para la limpieza de las úlceras de extremidades inferiores con un tiempo de aplicación de 30 minutos. Un tiempo de aplicación de 60 minutos puede mejorar la anestesia. El procedimiento de limpieza se debe iniciar antes de que transcurran 10 minutos después de retirar la crema. No se dispone de datos clínicos de tiempos superiores de espera. La crema de lidocaína/prilocaína reduce el dolor postquirúrgico durante un periodo de hasta 4 horas tras el desbridamiento. La crema de lidocaína/prilocaína también reduce el número de sesiones de limpieza requeridas para conseguir una úlcera limpia en comparación con el desbridamiento con crema placebo. No se han observado efectos negativos sobre la cicatrización de la úlcera ni sobre la flora bacteriana.

Población pediátrica

Estudios clínicos en los que participaron más de 2.300 pacientes pediátricos de todos los grupos de edad demostraron la eficacia frente al dolor por procedimientos con agujas (venopunción, canulación, vacunas subcutáneas e intramusculares, punción lumbar), tratamiento con láser de lesiones vasculares y curetaje de molusco contagioso. La crema de lidocaína/prilocaína disminuyó el dolor tanto por inserción de aguja como por inyección de vacunas. La eficacia analgésica aumentó desde 15 a 90 minutos después de la aplicación sobre la piel normal, mientras que en las lesiones vasculares 90 minutos no proporcionó beneficio respecto a 60 minutos. No se observó beneficio de la crema de lidocaína/prilocaína frente a placebo para crioterapia con nitrógeno líquido de verrugas comunes. No se pudo demostrar una eficacia adecuada para la circuncisión.

Los datos de once ensayos clínicos en recién nacidos y lactantes mostraron que las concentraciones máximas de metahemoglobina se producen 8 horas después de la administración epicutánea de lidocaína/prilocaína, carecen de relevancia clínica en las dosis recomendadas y los valores normales se recuperan al cabo de 12-13 horas. La formación de metahemoglobina está relacionada con la acumulación de la cantidad de prilocaína absorbida percutáneamente que, por lo tanto, puede aumentar con la administración de lidocaína/ prilocaína crema durante períodos prolongados.

El uso de crema de lidocaína/prilocaína antes de las vacunas contra sarampión-paperas-rubeola o vacunas intramusculares contra difteria-tosferina-tétanos-poliovirus inactivados-*Haemophilus influenzae b* o Hepatitis B, no afecta los títulos medios de anticuerpos, la tasa de seroconversión o la proporción de pacientes que alcanzan unos títulos de anticuerpos protectores o positivos después de la inmunización cuando se comparan con pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución, biotransformación y eliminación

La absorción sistémica de la lidocaína y de la prilocaína de lidocaína/ prilocaína crema depende de la dosis, área de aplicación y tiempo de aplicación. . Otros factores adicionales incluyen el grosor de la piel (que varía según la zona corporal), otras características como enfermedades de la piel, y el afeitado. Tras la aplicación sobre úlceras de extremidades inferiores, las características de las úlceras también pueden afectar a la absorción. Las concentraciones plasmáticas tras el tratamiento con crema de lidocaína/prilocaína son 20-60% inferiores para la prilocaína que para la lidocaína, debido al mayor volumen de distribución y a una eliminación más rápida. La principal vía de eliminación de la lidocaína y la prilocaína es mediante el metabolismo hepático y los metabolitos se excretan por vía renal. Sin embargo, la tasa de metabolismo y eliminación de los anestésicos locales tras la aplicación tópica de lidocaína/ prilocaína crema vienen determinadas por la tasa de absorción. Por consiguiente, una reducción del aclaramiento como en los pacientes con insuficiencia en la función hepática, tiene efectos limitados sobre las concentraciones plasmáticas sistémicas después de una dosis única de lidocaína/ prilocaína crema y después de dosis únicas repetidas una vez al día a corto plazo (hasta 10 días).

Los síntomas de toxicidad por anestesia local se hacen cada vez más evidentes a medida que aumenta la concentración plasmática de 5 a 10 $\mu\text{g/ml}$ del principio activo. Se debe asumir que la toxicidad de lidocaína y prilocaína es aditiva.

Piel intacta

Tras la aplicación de la crema en el muslo de personas adultas (60 g de crema/400 cm^2 durante 3 horas) el alcance de la absorción de lidocaína y prilocaína fue aproximadamente del 5%. Las concentraciones máximas en plasma (medias de 0,12 y 0,07 $\mu\text{g/ml}$) se alcanzaron aproximadamente al cabo de 2 a 6 horas desde la aplicación.

En aplicaciones faciales el alcance de la absorción sistémica fue aproximadamente del 10% (10 g/100 cm^2 durante 2 horas). Las concentraciones máximas en plasma (medias de 0,16 y 0,06 $\mu\text{g/ml}$) se alcanzaron aproximadamente transcurridas de 1,5 a 3 horas desde la aplicación.

En estudios de trasplante cutáneo en adultos, la aplicación durante 7 horas 40 minutos en el muslo o en la parte superior del brazo a una zona de hasta 1.500 cm^2 tuvo como resultado concentraciones máximas en plasma que no superan 1,1 $\mu\text{g/ml}$ de lidocaína y 0,2 $\mu\text{g/ml}$ de prilocaína.

Mucosa genital

Tras la aplicación de 10 g de crema de lidocaína/prilocaína durante 10 minutos en la mucosa genital se alcanzaron concentraciones en plasma de lidocaína y prilocaína máximas (medias de 0,18 $\mu\text{g/ml}$ y 0,15 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente) al cabo de 20 a 45 minutos.

Úlceras en extremidades inferiores

Tras una única aplicación de 5 a 10 g de crema de lidocaína/prilocaína sobre las úlceras en extremidades inferiores con un área de hasta 64 cm^2 durante 30 minutos, las concentraciones máximas en plasma de lidocaína (rango 0,05- 0,25 $\mu\text{g/ml}$, con un valor aislado de 0,84 $\mu\text{g/ml}$) y de prilocaína (0,02-0,08 $\mu\text{g/ml}$) se alcanzaron dentro de 1 a 2,5 horas.

Después de un tiempo de aplicación de 24 horas sobre úlceras en extremidades inferiores con un área de hasta 50-100 cm², las concentraciones máximas en plasma de lidocaína (0,19-0,71 µg/ml) y de prilocaína (0,06-0,28 µg/ml) se alcanzan habitualmente dentro de 2 a 4 horas.

Tras la aplicación repetida de 2-10 g de crema de lidocaína/prilocaína sobre úlceras en extremidades inferiores con un área de hasta 62 cm² durante 30-60 minutos de 3 a 7 veces en una semana, hasta un total de 15 dosis durante un periodo de un mes, no se produjo una acumulación aparente en plasma de lidocaína y de sus metabolitos monoglicinaxilidina y 2,6-xilidina, ni de prilocaína y su metabolito orto-toluidina. Las concentraciones máximas observadas en plasma para lidocaína, monoglicinaxilidina y 2,6-xilidina fueron de 0,41, 0,03 y 0,01 µg/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas observadas en plasma para prilocaína y ortotoluidina fueron 0,08 µg/ml y 0,01 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración repetida de 10 g de crema de lidocaína/prilocaína a úlceras crónicas de las extremidades inferiores con un área de entre 62-160 cm² durante 60 minutos una vez al día durante 10 días consecutivos, la concentración máxima media en plasma de la suma de las concentraciones de lidocaína y prilocaína fue 0,6 µg/ml. La concentración máxima no depende de la edad del paciente, aunque está significativamente (p<0,01) relacionada con el tamaño del área de la úlcera. Un aumento del área de la úlcera en 1 cm² tiene como resultado un aumento de la C_{máx} para la suma de las concentraciones de lidocaína y prilocaína de 7,2 ng/ml. La suma de las concentraciones máximas en plasma de lidocaína y prilocaína es menos de un tercio de las asociadas con reacciones tóxicas, sin acumulación aparente durante 10 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de lidocaína y prilocaína tanto en pacientes geriátricos como no geriátricos tras la aplicación de lidocaína/ prilocaína en la piel intacta son muy bajas y están bastante por debajo de los niveles potencialmente tóxicos.

Población pediátrica

Las concentraciones máximas en plasma de lidocaína y prilocaína tras la aplicación de crema de lidocaína/prilocaína en pacientes pediátricos de diferentes edades estaban por debajo de los niveles potencialmente tóxicos. Ver la tabla 4.

Tabla 4. Concentraciones en plasma de lidocaína y prilocaína en grupos de edad pediátricos de 0 meses a 8 años de edad

Edad	Cantidad aplicada de crema	Tiempo de aplicación de la crema de la piel	Concentración plasmática [ng/ml] Lidocaína/Prilocaína
0 - 3 meses	1 g/10 cm ²	1 hora	135/107
3 - 12 meses	2 g/16 cm ²	4 horas	155/131
2 - 3 años	10 g/100 cm ²	2 horas	315/215
6 - 8 años	10 - 16 g/100-160 cm ² (1 g/ 10 cm ²)	2 horas	299/110

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en animales, la toxicidad observada después de dosis altas tanto de prilocaína como de lidocaína, solas o en combinación, consistió en efectos sobre los sistemas nervioso central y cardiovascular. Cuando lidocaína y prilocaína se combinaron, sólo se observaron efectos aditivos, sin indicación de sinergismo o toxicidad inesperada. Ambos principios activos mostraron una baja toxicidad oral aguda, proporcionando un buen margen de seguridad en el caso de que lidocaína/ prilocaína se ingiera inadvertidamente. En estudios de toxicidad para la reproducción, se detectaron efectos embriotóxicos o fetotóxicos de lidocaína en dosis de 25 mg/kg s.c. en conejo y para prilocaína a partir de dosis de 100 mg/kg i.m. en rata. A dosis por debajo del intervalo tóxico materno en la rata, lidocaína no tiene ningún efecto sobre el desarrollo posnatal de la descendencia. No se observó afectación de la fertilidad en ratas macho o hembra debida a lidocaína o prilocaína. Lidocaína atraviesa la barrera placentaria por difusión simple. La relación entre dosis embriofetal y la concentración sérica materna es 0,4 a 1,3.

En pruebas de genotoxicidad tanto *in vivo* como *in vitro*, el anestésico local tampoco mostró potencial de genotoxicidad. No han sido llevados a cabo estudios oncológicos con lidocaína o prilocaína, tanto solas como en combinación, debido a la indicación y duración del uso terapéutico de estos principios activos.

Un metabolito de lidocaína, la 2,6-dimetilanilina, y un metabolito de prilocaína, la σ -toluidina, mostraron evidencias de actividad genotóxica. En estudios toxicológicos preclínicos para evaluar la exposición crónica se ha mostrado que estos metabolitos presentan potencial carcinogénico. Los análisis de riesgo, comparando la exposición máxima calculada en humanos en el empleo intermitente de lidocaína y prilocaína con la exposición utilizada en los estudios preclínicos, indicaron un amplio margen de seguridad para su uso clínico.

Estudios de tolerancia local empleando una mezcla de lidocaína y prilocaína 1:1 (p/p) como una emulsión, crema o gel indicaron que estas formulaciones se toleran adecuadamente por la piel y mucosas intactas y dañadas.

En un estudio en animales, se observó una marcada reacción irritativa después de la administración ocular única de una emulsión de 50 mg/g de lidocaína+prilocaína 1:1 (p/p). Ésta es la misma concentración de anestésicos locales y una formulación similar a la de Lidocaína/ Prilocaína ratiopharm. Esta reacción ocular puede haber estado influenciada por el alto pH de la formulación de la emulsión (aproximadamente 9), pero probablemente, sea también en parte debida al potencial irritativo propio de los anestésicos locales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxiestearato de macrogolglicerol (aceite de ricino hidrogenado polioxil)
Carbómero (974P)
Hidróxido sódico
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años
Periodo de validez una vez abierto el tubo: 3 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a menos de 25 °C, no congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio flexible recubierto internamente por una laca protectora a base de resina epoxi y cerrado con un tapón de polipropileno blanco.

Envases de 5 g:

- Cinco tubos de 5 g con 12 apósitos oclusivos (también denominado “paquete pretratamiento”).
- Un tubo de 5 g con 2 apósitos oclusivos
- Un tubo de 5 g

Envases de 30 g:

- Un tubo de 30 g con una espátula de madera

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones a adoptar antes de la manipulación o administración del medicamento

Las personas que aplican o retiran frecuentemente la crema se deben asegurar de evitar el contacto con el fin de prevenir el desarrollo de hipersensibilidad.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,

Alcobendas, 28108 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79196

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: noviembre 2015

Fecha de la renovación de la autorización: mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022