

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ANESTEAL 25mg/g + 25mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

20 mg de hidroxistearato de macroglicerol por gramo.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

La crema es homogénea y blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ANESTEAL está indicado para:

En adultos y en población pediátrica

Anestesia tópica de la piel en relación con:

- punciones, por ej., de catéteres intravenosos o para extracción de muestras de sangre;
- intervenciones quirúrgicas superficiales;

En adultos y adolescentes ≥ 12 años

Anestesia tópica de la mucosa genital, ej., antes de intervenciones quirúrgicas superficiales o de anestesia por infiltración.

Sólo en adultos:

Anestesia tópica de úlceras en extremidades inferiores, para facilitar la limpieza mecánica/desbridamiento.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 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 años de edad y en adelante

Indicación/Procedimiento	Posología y tiempo de aplicación
Piel	
Intervenciones menores, p.ej., inserción de agujas y tratamiento quirúrgico de lesiones localizadas.	2 g (aprox. medio tubo de 5 g) o aprox. 1,5 g/10 cm ² durante un tiempo 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 dermatológicas sobre áreas grandes en un entorno hospitalario, p.ej., trasplante cutáneo.	Aprox. 1,5-2 g/10 cm ² durante un tiempo 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., eliminación de verrugas genitales (Condiloma acuminata) y antes de la inyección de anestésicos locales	Aprox. 5-10 g de crema durante 5-10 minutos ¹⁾³⁾⁴⁾ .
Antes del raspado cervical	Se debe administrar 10 g de crema en los fórnicex vaginales laterales durante 10 minutos.
Úlcera(s) en extremidades inferiores	
<u>Sólo adultos</u> Limpieza mecánica/desbridamiento	Aprox. 1-2 g/10 cm ² hasta un total de 10 g sobre la(s) úlcera(s) de las extremidades inferiores ³⁾⁵⁾ . Tiempo de aplicación: 30-60 minutos.

¹⁾ Después de una aplicación más prolongada, la anestesia disminuye.

²⁾ En la piel genital femenina ANESTEAL sola aplicada durante 60 ó 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 ANESTEAL en la mucosa genital se reducirá proporcionalmente.

⁵⁾ ANESTEAL se ha empleado hasta 15 veces en el tratamiento de úlceras en extremidades inferiores durante un periodo de 1-2 meses sin pérdida de eficacia ni aumento en el número o gravedad de las reacciones adversas.

Población pediátrica

Tabla 2 Pacientes pediátricos 0-11 años de edad

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

¹⁾ En el apartado de neonatos y lactantes menores de 3 meses, sólo se debe aplicar una única dosis en un período de 24 horas. En lactantes de 3 meses en adelante, se puede administrar un máximo de 2 dosis, separadas por al menos 12 horas dentro de un período de 24 horas, ver secciones 4.4 y 4.8.

²⁾ Por motivos de seguridad, ANESTEAL no se debe usar en lactantes de hasta 12 meses que reciben tratamiento con agentes inductores de la metahemoglobina, ver secciones 4.4 y 4.8.

³⁾ Por motivos de seguridad, ANESTEAL 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 metahemoglobinemia.

⁶⁾ Después de una aplicación más prolongada, la anestesia disminuye.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del uso de ANESTEAL 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.

4.2.2 Forma de administración

Uso cutáneo

La membrana protectora del tubo se perfora presionando el tapón.

Un gramo de ANESTEAL crema extraída de un tubo de 30 g es aproximadamente 3,5cm.

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 ANESTEAL 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 ANESTEAL y cubrir con un apósito oclusivo. La limpieza debe comenzar inmediatamente después de la eliminación de la crema.

El tubo de ANESTEAL 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 lidocaína y/o prilocaína o anestésicos locales de tipo amidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con metahemoglobinemia congénita o idiopática por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son más susceptibles a mostrar signos de metahemoglobinemia inducida por el fármaco. 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 los escasos datos de absorción de sustancias activas disponibles, ANESTEAL no se debe aplicar sobre heridas abiertas (con la excepción de las úlceras en extremidades inferiores).

Debido a la posible mayor absorción en la piel recién rasurada, es importante adherirse a la dosis, área y tiempo de aplicación recomendados (ver sección 4.2).

Se debe tener cuidado cuando se aplique ANESTEAL a pacientes con dermatitis atópica. Puede ser suficiente un tiempo más corto de aplicación, de 15-30 minutos (ver sección 5.1). En pacientes con dermatitis atópica, los tiempos de aplicación de más de 30 minutos pueden dar lugar a una mayor incidencia de reacciones vasculares locales, en especial el enrojecimiento del lugar de aplicación y en algunos casos petequias y púrpura (ver sección 4.8). Antes de la eliminación del molusco en niños con dermatitis atópica, se recomienda aplicar crema durante 30 minutos.

Se debe tener especial precaución cuando ANESTEAL crema se aplique en zonas próximas a los ojos, dado que puede causar irritación ocular. Igualmente, la pérdida de reflejos protectores puede originar irritación corneal y abrasión potencial. Si existe contacto ocular, aclarar inmediatamente el ojo con agua o una solución de cloruro sódico y protegerlo hasta la recuperación de la sensibilidad.

ANESTEAL no se debe aplicar sobre la membrana del tímpano lesionada. Los ensayos con animales de laboratorio han demostrado que ANESTEAL tiene efecto ototóxico cuando se aplica dentro del oído medio. Sin embargo, los animales con la membrana del tímpano sana no mostraron ninguna anomalía cuando se les aplicó ANESTEAL en el canal auditivo externo.

Los pacientes en tratamiento con medicamentos antiarrítmicos clase III (p.ej., amiodarona) deben permanecer estrechamente vigilados y considerarse la monitorización por electrocardiograma (ECG), debido a que los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Lidocaína y prilocaína poseen propiedades bactericidas y antivirales en concentraciones superiores a 0,5-2%. Debido a ello, aunque un estudio clínico sugiere que la respuesta de inmunización, evaluada por la aparición de un habón local, no se ve afectada cuando se emplea ANESTEAL antes de la vacuna BCG, se monitorizarán los resultados de las inyecciones intracutáneas de vacunas vivas.

Este medicamento puede causar reacciones en la piel porque contiene aceite de ricino polioxietileno.

Población pediátrica

Los estudios no han sido capaces de demostrar la eficacia de ANESTEAL cuando se empleó la lanceta en el talón de los neonatos.

En neonatos/lactantes menores de 3 meses se observa comúnmente un incremento clínicamente no significativo y transitorio de los niveles plasmáticos de metahemoglobina hasta 12 horas después de la aplicación de ANESTEAL 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).

ANESTEAL no se debe usar:

- 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 ANESTEAL 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.

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, nitrofuradantina, fenitoína, fenobarbital). Esta lista no es exhaustiva.

Con dosis altas de ANESTEAL, se debe valorar el riesgo de toxicidad sistémica adicional en pacientes que estén en tratamiento con otros anestésicos locales o fármacos relacionados estructuralmente con anestésicos locales, ya que los efectos tóxicos son aditivos.

No se han realizado estudios específicos de interacción entre lidocaína/prilocaína y antiarrítmicos clase III (p.ej., amiodarona), por lo que se recomienda tener precaución (ver también sección 4.4).

Los fármacos que reducen la eliminación de lidocaína (p.ej., cimetidina o betabloqueantes) pueden causar concentraciones potencialmente tóxicas en plasma cuando la lidocaína se administra repetidamente en dosis altas durante un largo periodo de tiempo.

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 ANESTEAL en mujeres embarazadas se debe hacer con precaución debido al número insuficiente de datos disponibles relativos al uso de ANESTEAL 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).

Lidocaína y prilocaína atraviesan la barrera placentaria y pueden ser absorbidas por los tejidos fetales. Es razonable asumir que lidocaína y prilocaína se hayan utilizado en un gran número de embarazadas y de mujeres en edad fértil. Hasta ahora, no se han comunicado alteraciones específicas del proceso reproductor, p.ej. una mayor incidencia de malformaciones u otros efectos directa o indirectamente perjudiciales para el feto.

Lactancia

Lidocaína y, con toda probabilidad, prilocaína se excretan a través de la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que generalmente no existe riesgo de afectar al niño a niveles de dosis terapéutica. ANESTEAL 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 ANESTEAL 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 ANESTEAL se tabulan a continuación. La tabla se basa en los acontecimientos adversos notificados durante los ensayos clínicos y/o el uso poscomercialización. 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			Iritación corneal ¹
Trastornos del Sistema nervioso		Parestesia local (sensación de hormigueo) ²	
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 de aplicación ^{1, 2, 3} Edema en la zona de aplicación ^{1, 2, 3} Calor en la zona de aplicación ^{2, 3} Palidez en la zona de aplicación ^{1, 2, 3}	Sensación de quemazón ¹ Iritación en la zona de aplicación ³ Prurito en la zona de aplicación ¹ Parestesia en la zona de aplicación ² como sensación de hormigueo Calor en el sitio de aplicación ¹	

¹ Piel

² Mucosa genital

³ Úlcera de extremidades inferiores

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y gravedad de las reacciones adversas son similares en los grupos de edad pediátrico y adultos, salvo para la metahemoglobinemia, la cual se observa más frecuentemente asociada a sobredosis (ver sección 4.9), en neonatos y lactantes de 0 a 12 meses de edad.

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 clínicamente significativa. Prilocaina a dosis altas puede causar un aumento en 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 agentes inductores de ésta (p.ej., sulfonamidas, nitrofuradantina, fenitoína y fenobarbital). Hay que considerar el hecho de que los valores del pulsioxímetro pueden sobreestimar la saturación real de oxígeno en caso de aumento de la fracción de metahemoglobina; por consiguiente, en casos de sospecha de metahemoglobinemia puede ser útil controlar la saturación de oxígeno por co-oximetría.

La metahemoglobinemia clínicamente significativa se debe tratar con una inyección intravenosa lenta de azul de metileno (ver también sección 4.4).

Si se produjeran otros síntomas de toxicidad sistémica, se piensa que los signos serán similares en naturaleza a los producidos con la administración de anestésicos locales por otras vías de administración. La toxicidad anestésica local se manifiesta por síntomas de excitación del sistema nervioso y, en casos graves, con depresión nerviosa central y cardiovascular. Los síntomas neurológicos graves (convulsiones, depresión del SNC) se deben tratar sintomáticamente mediante respiración asistida y con la administración de fármacos anticonvulsivantes; los signos circulatorios se tratarán conforme a las recomendaciones para la reanimación.

Dado que la tasa de absorción de la piel intacta es lenta, un paciente que muestre síntomas de toxicidad se debe mantener bajo observación durante varias horas después del tratamiento de urgencia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos, local; amidas. Código ATC: N01B B20

Mecanismo de acción

ANESTEAL produce 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.

Piel

ANESTEAL 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 ANESTEAL 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. ANESTEAL 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 ANESTEAL 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.

ANESTEAL 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, ANESTEAL facilita el procedimiento de punción en comparación con la crema placebo. En pacientes con dermatitis atópica, se observa una reacción vascular similar pero de menor duración, produciéndose eritema tras 30-60 minutos, lo que indica una absorción más rápida a través de la piel (ver sección 4.4). ANESTEAL 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 sacabocados (4 mm de diámetro) hasta una profundidad de 2 mm tras 60 minutos y de 3 mm tras 120 minutos de tratamiento con ANESTEAL.

En comparación con los pacientes tratados con placebo, el uso de ANESTEAL 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 el título medio de anticuerpos, la tasa de seroconversión o la proporción de pacientes que alcanzan un título de anticuerpos protector o positivo después de la inmunización.

Mucosa genital

La absorción en la mucosa genital en adultos 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 ANESTEAL 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. ANESTEAL reduce el dolor post-quirúrgico durante un periodo de hasta 4 horas tras el desbridamiento. ANESTEAL reduce el número de sesiones de limpieza requeridas para conseguir una úlcera limpia en

comparación con el desbridamiento con la 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 punción (veni punción, canulación, vacunas subcutáneas e intramusculares, punción lumbar), tratamiento con láser de lesiones vasculares y curetaje de molusco contagioso. ANESTEAL disminuyó el dolor tanto por inserción de aguja como por inyección de vacunas. La eficacia analgésica aumentó de 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 ANESTEAL frente a placebo para crioterapia con nitrógeno líquido de verrugas comunes. No se pudo demostrar una eficacia adecuada para la circuncisión.

Once estudios clínicos realizados en neonatos y lactantes mostraron que las concentraciones máximas de metahemoglobina se producen aproximadamente 8 horas después de la administración epicutánea de ANESTEAL, no son clínicamente significativas a la dosis recomendada y vuelven a valores normales después de aproximadamente 12–13 horas. La formación de metahemoglobina está relacionada con la cantidad acumulada de prilocaína absorbida por vía percutánea y, por lo tanto, aumenta con tiempos prolongados de aplicación de ANESTEAL.

En comparación con los pacientes tratados con placebo, el uso de ANESTEAL 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 el título medio de anticuerpos, la tasa de seroconversión o la proporción de pacientes que alcanzan un título de anticuerpos protector o positivo después de la inmunización.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución, biotransformación y eliminación

La absorción sistémica de lidocaína y de prilocaína de ANESTEAL depende de la dosis, área de aplicación y tiempo de aplicación. Otros factores adicionales incluyen el grosor de la piel (que varía según las partes del cuerpo), 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 ANESTEAL 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 ANESTEAL vienen determinadas por la tasa de absorción. Por consiguiente, una reducción de la eliminación, como en los pacientes con insuficiencia en la función hepática, tiene efectos limitados sobre las concentraciones plasmáticas sistémicas después de una dosis única de ANESTEAL 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 µg/ml del principio activo. Se debe asumir que la toxicidad de lidocaína y prilocaína es aditiva.

Piel intacta

Tras la aplicación sobre el muslo en adultos (60 g de crema/400 cm² durante 3 horas), el grado de absorción fue aproximadamente del 5% de lidocaína y de prilocaína. Las concentraciones máximas en plasma (media 0,12 y 0,07 µg/ml) se alcanzaron aproximadamente de 2-6 horas después de la aplicación.

El grado de absorción sistémica fue aproximadamente del 10% tras la aplicación sobre la piel del rostro (10 g/100 cm² durante 2 horas). Las concentraciones máximas en plasma (media 0,16 y 0,06 µg/ml) se alcanzaron después de aproximadamente 1,5-3 horas.

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 cm² tuvo como resultado concentraciones máximas en plasma que no superan 1,1 µg/ml de lidocaína y 0,2 µg/ml de prilocaína.

Mucosa genital

Tras la aplicación de 10 g de ANESTEAL durante 10 minutos sobre la mucosa vaginal, las concentraciones máximas en plasma de lidocaína y prilocaína (media 0,18 µg/ml y 0,15 µg/ml, respectivamente) se alcanzaron después de 20-45 minutos.

Úlceras en extremidades inferiores

Tras una única aplicación de 5 a 10 g de ANESTEAL sobre las úlceras en extremidades inferiores con un área de hasta 64 cm² durante 30 minutos, las concentraciones máximas en plasma de lidocaína (rango 0,05-0,25 µg/ml, con un valor aislado de 0,84 µg/ml) y de prilocaína (0,02-0,08 µg/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 ANESTEAL 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 orto-toluidina fueron 0,08 µg/ml y 0,01 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración repetida de 10 g de ANESTEAL sobre 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 ANESTEAL 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 ANESTEAL 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	Tiempo de aplicación	Concentración
------	----------------------	----------------------	---------------

	crema	de la crema de la piel	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 ANESTEAL 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 embrifetal 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 intacta, dañada y mucosas.

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 que la de ANESTEAL. 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

- Carbómero 980,
- hidroxistearato de macroglicérol 40,
- hidróxido sódico 10%,
- agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la primera apertura: 1 mes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo (aluminio) recubierto (resina epoxifenol) cerrado con un tapón (polipropileno) de rosca.

Caja de:

- 1 tubo de 5 g con 2 apósitos adhesivos,
- 5 tubos de 5 g con 10 apósitos adhesivos,
- 1 tubo de 30 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación .

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

PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A.

C/ Ramón Trias Fargas, 7-11

08005 Barcelona - España Teléfono: 93 483 30 00

Fax: 93 483 30 59

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73848

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

Septiembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2015