

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lidocaina e Prilocaina Teva (2,5/2,5)% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lidocaina 2,5% (25 mg/g)

Prilocaina 2,5% (25 mg/g)

Eccipiente(i) con effetti noti

Macrogol glicerolo idrossistearato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lidocaina e Prilocaina Teva è indicata per:

- Anestesia topica della cute in concomitanza di:
 - Inserzione di aghi, per esempio cateteri endovenosi o prelievi di sangue;
 - Interventi chirurgici superficiali;

negli adulti e nella popolazione pediatrica

Anestesia topica della mucosa genitale, per esempio prima di interventi chirurgici superficiali o di anestesia per infiltrazione, negli adulti e negli adolescenti ≥ 12 anni

- Anestesia topica delle ulcere alle gambe per facilitare la detersione /lo sbrigliamento meccanico solo negli adulti

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti

I dettagli delle Indicazioni o Procedure per l'impiego, con Dosaggio e Tempo di applicazione, sono forniti nelle Tabelle 1 e 2.

Per ulteriori informazioni sull'uso appropriato del prodotto in tali procedure, si prega di consultare il *Modo di somministrazione*.

Tabella 1. Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

| Indicazione/Interventi | Dose e Tempo di applicazione |
|---|---|
| Cute | |
| Interventi minori, ad es. inserzione di aghi e trattamento chirurgico di lesioni localizzate. | 2 g (circa metà tubo da 5 g) o circa 1.5 g/10 cm ² per 1-5 ore ¹⁾ |
| Interventi dermatologici sulla cute appena rasata di | Dose massima raccomandata: 60 g. |

| | |
|--|---|
| superfici corporee estese, ad es. epilazione con laser (autoapplicazione da parte del paziente) | Area massima trattata raccomandata; 600 cm ² per un minimo di 1 ora ed un massimo di 5 ore ¹⁾ . |
| Interventi dermatologici su aree estese in ambito ospedaliero, ad es. innesto cutaneo a spessore parziale. | Circa 1.5-2 g/10 cm ² per 2-5 ore ¹⁾ . |
| Cute degli organi genitali maschili Prima dell'iniezione di anestetici locali | 1 g/10 cm ² per 15 minuti |
| Cute degli organi genitali femminili Prima dell'iniezione di anestetici locali ²⁾ | 1-2 g/10 cm ² per 60 minuti |
| Mucosa genitale | |
| Trattamento chirurgico di lesioni localizzate, ad es. rimozione di condilomi genitali (condilomi acuminati) e prima di iniettare un anestetico locale. | Circa 5-10 g di crema per 5-10 minuti ¹⁾³⁾⁴⁾ . |
| Prima di <i>curettage</i> endocervicale | 10 g di crema devono essere applicati nei fornici vaginali laterali per 10 minuti. |
| Ulcere alle gambe | |
| <u>Solo adulti</u> Pulizia meccanica/sbrigliamento | Circa 1-2 g/10 cm ² fino ad un totale di 10 g sulle ulcere alle gambe ³⁾⁵⁾ . Tempo di applicazione: 30-60 minuti |

1) Dopo un tempo di applicazione più lungo, l'effetto anestetico diminuisce.

2) Sulla cute genitale femminile, Lidocaina e Prilocaina Teva applicato da solo per 60 o 90 minuti non provoca un'anestesia sufficiente per la termocauterizzazione o la diatermia dei condilomi genitali.

3) Nei pazienti trattati con dosi >10 g non sono state determinate le concentrazioni plasmatiche (Vedere anche Sezione 5.2).

4) Negli adolescenti di peso inferiore ai 20 kg, la dose massima di Lidocaina e Prilocaina Teva da applicare sulla mucosa genitale deve essere proporzionalmente ridotta.

5) Lidocaina e Prilocaina Teva è stata usata per il trattamento delle ulcere alle gambe fino a 15 volte per un periodo di 1-2 mesi senza perdita di efficacia o aumento del numero, o della severità, degli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Tabella 2. Pazienti pediatrici da 0 a 11 anni di età

| Fasce di età | Intervento | Dose e Tempo di applicazione |
|---|---|--|
| | Interventi minori ad es. inserzione di aghi e trattamento chirurgico di lesioni localizzate | Circa 1g/10 cm ² per 1 ora (vedere dettagli sotto) |
| Neonati e infanti da 0 a 2 mesi ¹⁾²⁾³⁾ | | Fino ad 1 g e 10 cm ² per 1 ora ⁴⁾ |
| Infanti da 3 a 11 mesi ²⁾ | | Fino a 2 g e 20 cm ² per 1 ora ⁵⁾ |
| Bambini piccoli e bambini da 1 a 5 anni | | Fino a 10 g e 100 cm ² per 1-5 ore ⁶⁾ |
| Bambini da 6 a 11 anni | | Fino a 20 g e 200 cm ² per 1-5 ore ⁶⁾ |
| Pazienti pediatrici con dermatiti atopiche | Prima della rimozione dei molluschi | Tempo di applicazione: 30 minuti |

¹⁾ Nei neonati a termine e nei bambini al di sotto di 3 mesi d'età deve essere applicata una sola dose singola nell'arco di 24 ore. Per i bambini di età pari o superiore a 3 mesi, nell'arco di 24 ore possono essere somministrare al massimo 2 dosi, separate da un intervallo di almeno 12 ore, vedere i paragrafi 4.4 e 4.8.

²⁾ Lidocaina e Prilocaina Teva non deve essere usato lattanti negli infanti fino a 12 mesi di età sottoposti a un trattamento con agenti che inducono metaemoglobinemia, per motivi di sicurezza, vedere i paragrafi 4.4 e 4.8.

³⁾ Lidocaina e Prilocaina Teva non deve essere usato al di sotto delle 37 settimane di età gestazionale, per motivi di sicurezza, vedere paragrafo 4.4.

⁴⁾ L'applicazione per periodi >1 ora non è stata documentata.

⁵⁾ Dopo un tempo di applicazione fino a 4 ore su 16 cm², non sono stati osservati aumenti clinici significativi dei livelli di metaemoglobina.

⁶⁾ Dopo un tempo di applicazione più lungo, l'anestesia diminuisce.

La sicurezza e l'efficacia di Lidocaina e Prilocaina Teva sulla cute dei genitali e sulla mucosa genitale non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 12 anni.

I dati pediatrici disponibili non hanno dimostrato un'efficacia adeguata per la circoncisione.

Pazienti Anziani

Nei pazienti anziani non è necessaria nessuna riduzione della dose (vedere i paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica non è necessaria una riduzione della dose singola (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale

Nei pazienti con funzionalità renale ridotta non è necessaria una riduzione della dose.

Modo di somministrazione

Uso cutaneo

La membrana protettiva del tubo viene perforata utilizzando il tappo.

Un grammo di Lidocaina e Prilocaina Teva estratto da un tubo da 30 g corrisponde a circa 3,5 cm. Se sono necessari alti livelli di precisione nel dosaggio, al fine di evitare il sovradosaggio (cioè dosi che si avvicinano alla dose massima nei neonati, oppure se sono richieste due applicazioni nell'arco di 24 ore), si può utilizzare una siringa in cui 1 ml = 1 g.

Uno strato spesso di Lidocaina e Prilocaina Teva deve essere applicato sulla cute, compresa la cute genitale, sotto un bendaggio occlusivo. Per l'applicazione su aree più ampie, come l'innesto cutaneo a spessore parziale, deve essere applicato un bendaggio elastico sulla parte superiore del bendaggio occlusivo, al fine di ottenere una distribuzione uniforme della crema e proteggere l'area. In presenza di dermatite atopica, il tempo di applicazione deve essere ridotto.

Per interventi relativi alla mucosa genitale, non è richiesto nessun bendaggio occlusivo. L'intervento deve essere iniziato immediatamente dopo la rimozione della crema.

Per le procedure relative alle ulcere alle gambe, uno strato spesso di Lidocaina e Prilocaina Teva deve essere applicato sotto un bendaggio occlusivo. La pulizia deve iniziare immediatamente dopo la rimozione della crema.

Quando usato per le ulcere alle gambe, il tubo di Lidocaina e Prilocaina Teva è destinato per uso singolo. Il tubo con il contenuto rimanente deve essere eliminato dopo che il paziente è stato trattato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla lidocaina e/o alla prilocaina, agli anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti con un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o con metaemoglobinemia ereditaria o idiopatica sono maggiormente sensibili ai principi attivi che inducono metaemoglobinemia. Nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, l'antidoto blu di metilene non è efficace per

ridurre la metaemoglobina, ed è esso stesso in grado di ossidare l'emoglobina, perciò la terapia a base di blu di metilene non può essere somministrata.

Poiché i dati sull'assorbimento non sono sufficienti, non si deve applicare Lidocaina e Prilocaina Teva su ferite aperte (escluse le ulcere alle gambe).

A causa dell'assorbimento potenzialmente maggiore sulla cute appena rasata, è importante rispettare il dosaggio, l'area e il tempo di applicazione raccomandati (vedere paragrafo 4.2).

Particolare attenzione va posta ai pazienti affetti da dermatite atopica ai quali viene applicata Lidocaina e Prilocaina Teva. Può essere sufficiente un tempo di applicazione più breve, circa 15 - 30 minuti (vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti con dermatite atopica, tempi di applicazione superiori ai 30 minuti possono causare un aumento dell'incidenza delle reazioni vascolari locali, in particolare arrossamento della zona di applicazione ed, in alcuni casi, petecchie e porpora (vedere paragrafo 4.8). Prima di effettuare la rimozione dei molluschi nei bambini con dermatite atopica, si raccomanda di applicare la crema per 30 minuti.

Quando applicata in prossimità degli occhi, Lidocaina e Prilocaina Teva deve essere usata con particolare attenzione, in quanto può provocare irritazione corneale. Anche la perdita del riflesso protettivo oculare può portare ad un'irritazione corneale ed a potenziali abrasioni. In caso di contatto con gli occhi, sciacquare immediatamente con acqua o con una soluzione di cloruro di sodio e proteggere la parte fino al ripristino delle condizioni normali.

Lidocaina e Prilocaina Teva non deve essere usata nei pazienti con un danno alla membrana timpanica. Test condotti su animali da laboratorio hanno dimostrato che Lidocaina e Prilocaina Teva ha un effetto ototossico quando viene instillata nell'orecchio medio. Comunque, animali con una membrana timpanica intatta non hanno evidenziato alcuna anomalia dopo trattamento con Lidocaina e Prilocaina Teva nel canale uditivo esterno.

Pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (per esempio amiodarone) devono essere sottoposti ad uno stretto monitoraggio che prenda in considerazione anche l'esecuzione di un ECG, poiché gli effetti cardiaci possono essere additivi.

Lidocaina e prilocaina hanno proprietà battericide ed antivirali se utilizzate a concentrazioni superiori a 0,5-2%. Per tale ragione, nonostante uno studio clinico suggerisca che la risposta immunitaria, valutata tramite la formazione di pomfi a livello locale non è influenzata quando Lidocaina e Prilocaina Teva è usato prima della somministrazione del vaccino BCG, gli effetti delle somministrazioni intracutanee dei vaccini vivi devono essere tenute sotto osservazione.

Lidocaina e Prilocaina Teva contiene macrogol glicerolo idrossistearato, che può causare reazioni cutanee.

Popolazione pediatrica

Gli studi non sono riusciti a dimostrare l'efficacia di Lidocaina e Prilocaina Teva per la puntura del tallone nei neonati.

Nei neonati/infanti di età inferiore a 3 mesi si osserva comunemente un aumento temporaneo, clinicamente non significativo, dei livelli di metaemoglobina, fino a 12 ore dopo l'applicazione di Lidocaina e Prilocaina Teva entro il dosaggio raccomandato. Se si supera la dose raccomandata il paziente deve essere monitorato per rilevare reazioni avverse sistemiche secondarie alla metemoglobinemia (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9).

Lidocaina e Prilocaina Teva non deve essere usato:

- nei neonati/infanti fino a 12 mesi di età sottoposti a trattamento concomitante con agenti che inducono metaemoglobinemia.

- nei neonati prematuri con età gestazionale inferiore a 37 settimane, poiché sono a rischio di sviluppare un aumento del livello di metaemoglobina.

La sicurezza e l'efficacia per l'uso di Lidocaina e Prilocaina Teva sulla cute genitale e la mucosa genitale non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 12 anni.

I dati pediatrici disponibili non hanno dimostrato un'efficacia adeguata per la circoncisione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Prilocaina, a dosi elevate, può provocare un aumento dei livelli plasmatici di metaemoglobina, particolarmente quando è somministrata in associazione con medicinali che inducono la metaemoglobinemia (ad es. sulfonamidi, nitrofurantoina, fenitoina, fenobarbital). L'elenco non è esaustivo.

Qualora venissero applicate dosi elevate di Lidocaina e Prilocaina Teva, è necessario valutare il rischio di tossicità sistemica aggiuntiva nei pazienti già in trattamento con altri anestetici locali o con farmaci strutturalmente correlati agli anestetici locali, poiché gli effetti tossici sono additivi.

Non sono stati condotti studi di interazione specifica con lidocaina/prilocaina e farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedere anche paragrafo 4.4).

Medicinali che riducono la clearance di lidocaina (ad es. cimetidina o betabloccanti) possono causare concentrazioni plasmatiche potenzialmente tossiche quando lidocaina viene applicata a dosi elevate ripetute per un lungo periodo.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione nei bambini. È probabile che le interazioni siano simili a quelle rilevate nella popolazione adulta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sebbene l'applicazione topica sia associata solamente ad un basso livello di assorbimento sistemico, l'uso di Lidocaina e Prilocaina Teva nelle donne in gravidanza deve essere effettuato con cautela, poiché i dati disponibili sono insufficienti per quanto riguarda l'uso di Lidocaina e Prilocaina Teva nelle donne in gravidanza.

Comunque, studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi, diretti o indiretti, su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale. È stata dimostrata tossicità riproduttiva con la somministrazione per via sottocutanea/intramuscolare di dosi elevate, superiori all'esposizione da applicazione topica, di lidocaina o prilocaina (vedere paragrafo 5.3).

Lidocaina e prilocaina attraversano la barriera placentare e possono essere assorbite dai tessuti fetali. È ragionevole ritenere che lidocaina e prilocaina siano state usate in molte donne in gravidanza e in donne in età fertile. Fino ad ora non sono state riportate alterazioni specifiche relative al processo riproduttivo quali, ad esempio, aumento dell'incidenza di malformazioni o altri effetti dannosi, diretti o indiretti, per il feto.

Allattamento

Lidocaina e, molto probabilmente, prilocaina vengono escrete nel latte materno, ma in quantità così piccole che, alle dosi terapeutiche indicate, generalmente non ci sono rischi per il bambino.

Se clinicamente necessario, Lidocaina e Prilocaina Teva può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato compromissione della fertilità in ratti di sesso maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lidocaina e Prilocaina Teva non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, se utilizzato alle dosi raccomandate.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco(ADR) osservate più frequentemente sono correlate alle condizioni relative alla sede di somministrazione (reazioni transitorie locali a livello del sito di applicazione), riportate come comuni.

Lista tabulata delle reazioni avverse

L'incidenza delle reazioni avverse al farmaco(ADR) associate alla terapia con Lidocaina e Prilocaina Teva sono tabulate di seguito.

La tabella si basa sugli eventi avversi riportati durante gli studi clinici e/o l'esperienza post-marketing. La frequenza delle reazioni avverse è elencata in base alla classe sistemica organica (SOC) ed al termine preferito (PT) di MedDRA.

All'interno di ogni classe sistemica organica, le reazioni avverse sono elencate in base alle categorie di frequenza di:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e Molto raro ($< 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse

| Classe sistemica organica | Comune | Non comune | Raro |
|---|---------------|-------------------|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | Metaemoglobinemia ¹ |
| Disturbi del Sistema immunitario | | | Ipersensibilità ^{1,2,3} |
| Patologie dell'occhio | | | Irritazione della cornea ¹ |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Porpora ¹ , Petecchia ¹ (specialmente dopo un tempo di applicazione più lungo nei bambini con dermatiti atopiche o mollusco contagioso) |
| Patologie sistemiche | Sensazione di | Sensazione di | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| e condizioni del sito di somministrazione | bruciore ^{2,3} Prurito al sito di applicazione ^{2,3} Eritema al sito di applicazione ^{1,2,3} Edema al sito di applicazione ^{1,2,3} Calore al sito di applicazione ^{2,3} Pallore al sito di applicazione ^{1,2,3} | bruciore ¹ Irritazione al sito di applicazione ³ Prurito al sito di applicazione ¹ Parestesia al sito di applicazione ² come formicolio Calore al sito di applicazione ¹ | |
|---|--|---|--|

¹Cute

²Mucosa genitale

³Ulcere alle gambe

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse sono simili nei gruppi di pazienti pediatrici ed adulti, ad eccezione della metaemoglobinemia, che si osserva più frequentemente, spesso in associazione al sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9), nei neonati e negli infanti di età compresa tra 0 e 12 mesi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati rari casi di metaemoglobinemia clinicamente significativa.

Alte dosi di prilocaina possono causare un aumento dei livelli di metaemoglobina, in particolare negli individui sensibili (paragrafo 4.4), con un dosaggio troppo frequente nei neonati e negli infanti inferiori ai 12 mesi di età (paragrafo 4.2), e quando somministrata in associazione con medicinali che inducono metaemoglobinemia (ad esempio sulfonamidi, nitrofurantoina, fenitoina e fenobarbital). Si deve considerare il fatto che i valori del pulsiossimetro possono sovrastimare l'effettiva saturazione dell'ossigeno in caso di aumento della frazione di metaemoglobina; pertanto, nei casi di sospetta metaemoglobinemia, può essere più utile monitorare la saturazione dell'ossigeno mediante co-ossimetria.

La metaemoglobinemia clinicamente significativa deve essere trattata con un'iniezione endovenosa lenta di blu di metilene (vedere anche paragrafo 4.4).

Qualora dovessero presentarsi altri sintomi di tossicità sistemica, si prevede che i segni siano analoghi a quelli indotti da anestetici locali somministrati per altre vie di somministrazione. La tossicità degli anestetici locali si manifesta con sintomi di eccitazione del sistema nervoso e, nei casi più gravi, con depressione del sistema nervoso centrale e cardiovascolare. I sintomi neurologici gravi (convulsioni, depressione del SNC) devono essere trattati sintomaticamente con un'assistenza respiratoria e con la

somministrazione di farmaci anticonvulsivanti; segni circolatori sono trattati in linea con le raccomandazioni per la rianimazione.

Dal momento che il tasso di assorbimento attraverso la pelle intatta è lento, un paziente che mostri segni di tossicità deve essere tenuto sotto osservazione per alcune ore dopo il trattamento di emergenza.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi

Codice ATC: N01BB20

Meccanismo d'azione

Lidocaina e Prilocaina Teva provoca anestesia dermica attraverso il rilascio di lidocaina e prilocaina dalla crema agli strati epidermici e dermici della cute, ed in prossimità delle terminazioni nervose e dei nocicettori dermici.

Lidocaina e prilocaina sono anestetici locali di tipo amidico. Entrambi i principi attivi stabilizzano le membrane neuronali inibendo il passaggio degli ioni necessari per l'inizio e la trasmissione degli impulsi, producendo così l'anestesia locale. La qualità dell'anestesia dipende dal tempo di applicazione e dalla dose.

Cute

Lidocaina e Prilocaina Teva viene applicata sulla cute intatta, coperta con un bendaggio occlusivo. Il tempo necessario per ottenere un'efficace anestesia della cute intatta è di 1-2 ore, a seconda del tipo di intervento. L'effetto anestetico locale migliora con un tempo di applicazione più lungo, da 1 a 2 ore, nella maggior parte del corpo, ad eccezione della pelle del viso e degli organi genitali maschili. A causa dello strato sottile di pelle del viso e del flusso elevato di sangue nel tessuto, l'effetto anestetico locale massimo è ottenuto dopo 30-60 minuti sulla fronte e sulle guance.

In modo del tutto simile, l'anestesia locale dei genitali maschili viene raggiunta dopo 15 minuti. L'anestesia, in seguito ad un'applicazione di Lidocaina e Prilocaina Teva per 1 o 2 ore, dura almeno 2 ore dopo la rimozione del bendaggio, ad eccezione del viso, dove la durata è più breve. Lidocaina e Prilocaina Teva è ugualmente efficace ed ha lo stesso tempo di insorgenza dell'effetto anestetico in tutte le sfumature di pigmentazione della pelle, da chiara a scura (Fototipo da I a IV).

Negli studi clinici condotti con Lidocaina e prilocaina crema applicata sulla cute intatta, non sono state osservate differenze di sicurezza o efficacia (incluso il tempo di insorgenza dell'effetto anestetico) tra pazienti geriatrici (65-96 anni) e pazienti più giovani.

Lidocaina e prilocaina crema induce una risposta vascolare bifasica che coinvolge una fase iniziale di vasocostrizione seguita da una vasodilatazione al sito di applicazione (vedere il punto 4.8). Indipendentemente dalla risposta vascolare, Lidocaina/Prilocaina crema, rispetto alla crema placebo, facilita l'intervento con ago. Nei pazienti con dermatiti atopiche si osserva una reazione vascolare simile, ma più breve, accompagnata da un eritema dopo 30 - 60 minuti, che indica un assorbimento più rapido attraverso la cute (vedere il punto 4.4). Lo spessore della cute diminuisce nel corso di una esposizione all'aria di 15 minuti.

La profondità dell'anestesia cutanea aumenta con il tempo d'applicazione. Nel 90% dei pazienti, l'anestesia è sufficiente per l'introduzione di un ago da biopsia (4 mm di diametro) ad una profondità di 2 mm dopo 60 minuti e di 3 mm dopo 120 minuti di trattamento con Lidocaina e Prilocaina Teva.

L'impiego di Lidocaina e prilocaina crema prima dei vaccini contro morbillo-parotite-rosolia o per via intramuscolare contro difterite-pertosse-tetano-poliiovirus inattivato-*Haemophilus influenzae b* o

epatite B non influisce sui titoli anticorpali medi, sul tasso di sieroconversione o sulla percentuale dei pazienti che ottengono titoli anticorpali protettivi o positivi dopo l'immunizzazione, in confronto ai soggetti trattati con placebo.

Mucosa genitale

L'assorbimento da parte della mucosa genitale è più rapido, e il tempo di insorgenza dell'effetto anestetico è più breve, rispetto all'applicazione del prodotto sulla cute. Dopo 5-10 minuti dall'applicazione di lidocaina e prilocaina crema sulla mucosa genitale femminile, la durata media dell'analgesia efficace verso lo stimolo di un laser all'argon, che produce un dolore acuto e pungente, era di circa 15-20 minuti (con un intervallo di variabilità individuale compreso tra 5 e 45 minuti).

Ulcere alle gambe

Nella maggior parte dei pazienti, l'anestesia efficace per la pulizia delle ulcere alle gambe si ottiene dopo un tempo di applicazione di 30 minuti. Un tempo di applicazione di 60 minuti può migliorare ulteriormente l'anestesia. L'intervento di pulizia deve iniziare entro 10 minuti dalla rimozione della crema. Non sono disponibili dati clinici relativi ad un periodo d'attesa più lungo. Lidocaina e prilocaina crema riduce il dolore post-operatorio fino a 4 ore dopo lo sbrigliamento. Lidocaina e prilocaina crema, rispetto allo sbrigliamento con crema placebo, riduce il numero di sessioni di pulizia richiesti per ottenere un'ulcera pulita. Non sono stati osservati effetti negativi sulla guarigione delle ulcere o sulla flora batterica.

Popolazione pediatrica

Studi clinici hanno coinvolto oltre 2.300 pazienti pediatrici, di tutte le età, e hanno dimostrato l'efficacia per il dolore da ago (iniezione in vena, incannulamento, vaccinazioni s.c. e i.m., puntura lombare), il trattamento laser delle lesioni vascolari e il *curettage* del mollusco contagioso. Lidocaina e prilocaina crema ha diminuito sia il dolore da inserimento dell'ago, sia il dolore da iniezione dei vaccini. L'efficacia analgesica è aumentata da 15 a 90 minuti in caso di applicazione sulla pelle normale, ma nel caso di lesioni vascolari i 90 minuti non hanno fornito alcun beneficio rispetto ai 60 minuti. Non c'è stato alcun beneficio di lidocaina e prilocaina crema, rispetto al placebo, per la crioterapia con azoto liquido di verruche comuni. Non può essere dimostrata un'efficacia adeguata per la circoncisione.

Undici studi clinici in neonati e negli infanti hanno mostrato che i picchi di concentrazione di metaemoglobina si verificano dopo circa 8 ore dalla somministrazione epicutanea di lidocaina e prilocaina crema, sono clinicamente insignificanti con il dosaggio raccomandato, e tornano a valori normali dopo circa 12-13 ore. La formazione di metaemoglobina è correlata alla quantità cumulativa di prilocaina assorbita per via percutanea e, quindi, può aumentare con tempi di applicazione prolungati di Lidocaina/Prilocaina crema.

L'uso di lidocaina e prilocaina crema prima della somministrazione dei vaccini contro morbillo-parotite-rosolia o prima della somministrazione intramuscolare dei vaccini contro difterite-pertosse-tetano-poliovirus inattivato-Haemophilus influenzae b o epatite B non hanno influenzato i titoli anticorpali medi, il tasso di sieroconversione, o la proporzione di pazienti che hanno ottenuto titoli anticorpali protettivi o positivi dopo l'immunizzazione, in confronto ai soggetti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento, distribuzione, biotrasformazione e eliminazione

L'assorbimento sistemico di lidocaina e prilocaina contenute in Lidocaina e Prilocaina Teva crema dipende dalla dose, dall'area e dal tempo di applicazione. Fattori addizionali sono: lo spessore della cute (che varia a seconda delle parti del corpo), altre condizioni come malattie della cute e rasatura. In seguito all'applicazione su ulcere alle gambe, le caratteristiche delle ulcere possono influenzare l'assorbimento. Le concentrazioni plasmatiche rilevate dopo il trattamento con lidocaina e prilocaina crema sono più basse del 20-60% per prilocaina rispetto a lidocaina, a causa di un volume di distribuzione più ampio e di una clearance più rapida. La principale via di eliminazione di lidocaina e prilocaina è il metabolismo epatico, e i metaboliti sono escreti a livello renale. Comunque, il tasso di

metabolizzazione e l'eliminazione degli anestetici locali dopo l'applicazione topica di lidocaina prilocaina crema sono regolati dalla velocità di assorbimento. Pertanto, una riduzione della clearance, come avviene nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, ha effetti limitati sulle concentrazioni plasmatiche sistemiche ottenute dopo la somministrazione di una singola dose di lidocaina e prilocaina crema e dopo dosi singole ripetute una volta al giorno per un breve periodo (fino a 10 giorni).

I sintomi di tossicità dell'anestetico locale diventano sempre più evidenti con l'aumento della concentrazione plasmatica, da 5 a 10 µg/ml, di entrambi i principi attivi. Si può presumere che la tossicità di lidocaina e prilocaina sia additiva.

Cute intatta

Dopo l'applicazione sulla coscia negli adulti (60 g crema su 400 cm² per 3 ore), l'entità dell'assorbimento di lidocaina e prilocaina è stato circa il 5%. Le massime concentrazioni plasmatiche (media 0,12 e 0,07 µg/ml) sono state raggiunte circa 2-6 ore dopo l'applicazione.

L'entità dell'assorbimento sistemico è stata di circa il 10% in seguito all'applicazione sul viso (10 g/100 cm² per 2 ore). Le concentrazioni plasmatiche massime (media 0,16 e 0,6 µg/ml) sono state raggiunte dopo circa 1,5-3 ore.

Negli studi sull'innesto cutaneo a spessore parziale negli adulti, un'applicazione di durata fino a 7 ore e 40 minuti sulla coscia o sulla parte superiore del braccio, su un'area fino a 1.500 cm², ha prodotto concentrazioni plasmatiche massime non superiori a 1,1 µg/ml di lidocaina e 0,2 µg/ml di prilocaina.

Mucosa genitale

Dopo l'applicazione di 10 g di lidocaina e prilocaina crema, per 10 minuti, a livello della mucosa vaginale, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina e prilocaina (media 0,18 µg/ml e 0,15 µg/ml rispettivamente) sono state raggiunte dopo 20-45 minuti.

Ulcere alle gambe

In seguito a una singola applicazione di 5-10 g di lidocaina e prilocaina crema su ulcere alle gambe, in un'area fino a 64 cm², per 30 minuti, le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina (intervallo 0,05-0,25 µg/ml, valore individuale di 0,84 µg/ml) e di prilocaina (0,02-0,08 µg/ml) sono state raggiunte entro 1-2,5 ore.

Dopo un tempo di applicazione di 24 ore su ulcere alle gambe con un'area fino a 50-100 cm², le massime concentrazioni plasmatiche di lidocaina (0,19-0,71 µg/ml) e di prilocaina (0,06-0,28 µg/ml) erano raggiunte, solitamente, entro 2-4 ore.

In seguito all'applicazione ripetuta di 2-10 g di lidocaina e prilocaina crema su ulcere alle gambe, con un'area fino a 62 cm², per 30-60 minuti, 3-7 volte a settimana, fino a 15 dosi nel corso di 1 mese, non è stato riscontrato alcun accumulo evidente, a livello plasmatico, di lidocaina e dei suoi metaboliti monoglicinexilidina e 2,6-xilidina, o di prilocaina e del suo metabolita orto-toluidina. Le massime concentrazioni plasmatiche osservate per lidocaina, monoglicinexilidina e 2,6-xilidina sono state, rispettivamente, 0,41, 0,03 e 0,01 µg/ml. Le massime concentrazioni plasmatiche osservate per prilocaina e orto-toluidina sono state, rispettivamente, 0,08 µg/ml e 0,01 µg/ml.

Dopo applicazione ripetuta di 10 g di lidocaina e prilocaina crema su ulcere croniche alle gambe con un'area tra 62-160 cm², per 60 minuti, una volta al giorno per 10 giorni consecutivi, la concentrazione plasmatica massima media della somma delle concentrazioni di lidocaina e prilocaina è stata pari a 0,6 µg/ml. La concentrazione massima non dipende dall'età del paziente, ma è significativamente (p < 0,01) correlata alle dimensioni dell'area dell'ulcera. Aumentando l'area dell'ulcera di 1 cm², si ottiene un aumento della C_{max} per la somma delle concentrazioni di lidocaina e prilocaina pari a 7,2 ng/mL. La somma delle concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina e prilocaina è inferiore ad un terzo di quelle associate a reazioni tossiche, senza accumulo apparente nell'arco dei 10 giorni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Le concentrazioni plasmatiche di lidocaina e prilocaina, sia in pazienti geriatrici che in pazienti non geriatrici, in seguito ad applicazioni di Lidocaina e Prilocaina Teva sulla pelle intatta, sono molto basse e ben al di sotto dei livelli potenzialmente tossici.

Popolazione pediatrica

Le massime concentrazioni plasmatiche di lidocaina e di prilocaina, dopo l'applicazione di lidocaina e prilocaina crema nei pazienti pediatrici di età diverse, sono state al di sotto dei livelli potenzialmente tossici. Vedere tabella 4.

Tabella 4. Concentrazioni plasmatiche di lidocaina e prilocaina in gruppo di età pediatrica da 0 mesi a 8 anni di età.

| Età | Quantità di crema applicata | Tempo di applicazione della crema sulla cute | Concentrazione plasmatica [ng/ml] | |
|-------------|---|--|-----------------------------------|------------|
| | | | Lidocaina | Prilocaina |
| 0 – 3 mesi | 1 g/10 cm ² | 1 ora | 135 | 107 |
| 3 – 12 mesi | 2 g/16 cm ² | 4 ore | 155 | 131 |
| 2 – 3 anni | 10 g/100 cm ² | 2 ore | 315 | 215 |
| 6 – 8 anni | 10-16 g/100 - 160 cm ² (1 g/10 cm ²) | 2 ore | 299 | 110 |

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità condotti negli animali trattati con alte dosi di lidocaina o prilocaina, da sole o in associazione, sono stati osservati effetti a carico del sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

Quando è stata utilizzata l'associazione di lidocaina e prilocaina, si sono osservati solo effetti additivi, con nessuna indicazione di sinergismo o di effetti tossici inaspettati.

Entrambi i principi attivi hanno mostrato una bassa tossicità acuta orale, fornendo un buon margine di sicurezza nel caso di ingestione accidentale di Lidocaina e Prilocaina crema. Negli studi tossicologici sulla riproduzione, gli effetti embriotossici o fetotossici di lidocaina sono stati rilevati a dosi di 25 mg/kg s.c. nel coniglio e, per prilocaina, a partire da dosi di 100 mg/kg i.m. nel ratto. Nel ratto, a dosi inferiori all'intervallo tossico materno, la lidocaina non ha alcun effetto sullo sviluppo postnatale della prole. Non è stata osservata nessuna compromissione della fertilità in ratti di sesso maschile o femminile a causa di lidocaina o prilocaina. La lidocaina attraversa la barriera placentare per diffusione semplice. La rapporto della dose fetale embrionale alla concentrazione sierica materna è 0,4 a 1,3.

Nessuno dei due anestetici locali ha mostrato potenziali effetti genotossici nei test di genotossicità *in vitro* e *in vivo*.

In considerazione delle indicazioni e della durata del trattamento di questi principi attivi, gli studi di carcinogenesi non sono stati condotti con lidocaina o prilocaina, da sole o in combinazione.

Un metabolita di lidocaina, 2,6-dimetilanilina, ed un metabolita di prilocaina, σ -toluidina, hanno mostrato attività genotossica. Negli studi preclinici tossicologici sull'esposizione cronica, questi metaboliti hanno mostrato di possedere un potenziale carcinogenico. Una valutazione dei rischi, effettuata comparando l'esposizione umana massima, calcolata dall'uso intermittente di lidocaina e prilocaina, con l'esposizione negli studi preclinici, ha indicato un ampio margine di sicurezza per l'uso clinico.

Gli studi di tollerabilità locali, condotti utilizzando una miscela 1:1 (w/w) di lidocaina e prilocaina in emulsione, crema o gel, hanno evidenziato che queste formulazioni sono ben tollerate dalla cute intatta, danneggiata e dalle membrane mucose.

In uno studio animale, è stata osservata un'evidente reazione irritativa a seguito di somministrazione oculare singola di 50 mg/g di emulsione di lidocaina e prilocaina 1:1 (w/w). La concentrazione adottata di anestetici locali era uguale alla formulazione di Lidocaina e Prilocaina Teva. Questa reazione oculare può essere stata influenzata dall'elevato valore di pH della formulazione in emulsione (circa 9), ma è anche probabilmente, e parzialmente, il risultato di un potenziale irritativo intrinseco degli anestetici locali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol glicerolo idrossistearato
Carbomer 974P
Idrossido di sodio
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi
Dopo prima apertura: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto>

Tubo in alluminio verniciato internamente con una resina epossidica fenolica, sigillato con un sigillante a base di lattice e chiuso con un tappo a vite in polipropilene. Il cerotto è un film di poliuretano con adesivo acrilato.

Confezioni:
1 x 30 g tubo
1 x 5 g tubo con 2 cerotti
5 x 5 g tubi con 12 cerotti

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Le persone che applicano o rimuovono spesso la crema devono evitare il contatto, al fine di prevenire lo sviluppo di ipersensibilità.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4-20123 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043453012 - "2,5/2,5 % W/W CREMA" 1 TUBO IN AL DA 5 G CON 2 cerotti

043453024 - "2,5/2,5 % W/W CREMA" 5 TUBI IN AL DA 5 G CON 12 cerotti

043453036 - "2,5/2,5 % W/W CREMA" 1 TUBO IN AL DA 30 G

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Agenzia Italiana del Farmaco