FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lidocain/Prilocain ADGC 25 mg/g + 25 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 25 mg Lidocain und 25 mg Prilocain.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 g Creme enthält 19 mg Macroglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

weiße, weiche Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lidocain/Prilocain ADGC wird angewendet zur:

- Oberflächenanästhesie der Haut im Zusammenhang mit:
 - dem Einführen von Nadeln, z. B. von i.v.-Kathetern oder bei Blutentnahmen,
 - chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.
- Oberflächenanästhesie der genitalen Schleimhaut, z. B. vor chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche oder vor einer Infiltrationsanästhesie bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren.
- Oberflächenanästhesie von Beinulzera zur Erleichterung der mechanischen Wundreinigung/Debridement nur bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Lidocain/Prilocain ADGC auf der genitalen Schleimhaut, der genitalen Haut oder auf Beinulzera darf nur durch medizinisches Fachpersonal erfolgen.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche

Die Einzelheiten zu den Anwendungsgebieten oder Eingriffen mit Dosierung und Anwendungsdauer sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Weitere Hinweise zur geeigneten Anwendungsweise des Arzneimittels bei solchen Verfahren, siehe Abschnitt „Art der Anwendung“.

Tabelle 1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Anwendungsgebiet/Eingriff	Dosierung und Einwirkdauer
Haut	
Kleinere Eingriffe, z. B. Einführung von Nadeln und chirurgische Behandlung von lokalen Läsionen.	2 g (ca. eine halbe 5-g-Tube) oder ca. 1,5 g/10cm ² für 1 bis 5 Stunden ¹⁾ .
Dermale Eingriffe auf größeren frisch rasierten Körperarealen, z. B. Haarentfernung mittels Laser (Selbstauftragen durch den Patienten)	Empfohlene Maximaldosis: 60 g. Empfohlene maximale Behandlungsfläche: 600 cm ² für mindestens 1 Stunde, höchstens 5 Stunden ¹⁾ .
Dermale operative Eingriffe auf größeren Hautflächen im Rahmen eines Klinikaufenthaltes, z. B. Spalthauttransplantationen,.	Ca. 1,5 - 2 g/10 cm ² für 2 bis 5 Stunden ¹⁾ .
Haut von männlichen Genitalien Vor Injektion von Lokalanästhetika	1 g/10 cm ² für 15 Minuten
Haut von weiblichen Genitalien Vor Injektion von Lokalanästhetika ²⁾	1 - 2 g/10 cm ² für 60 Minuten
Genitale Schleimhaut	
Chirurgische Behandlung von lokalen Läsionen, z. B. Entfernung von Genitalwarzen (Condylomata acuminata) und vor Injektion von Lokalanästhetika	Ca. 5-10 g Creme für 5-10 Minuten ¹⁾³⁾⁴⁾ .
Vor Zervikalkürettage	10 g Creme werden lateral im Scheidengewölbe für 10 Minuten angewendet
Beinulkus/Beinulzera	
<u>Nur bei Erwachsenen</u> Mechanische Wundreinigung/ <i>Debridement</i>	Ca. 1 - 2 g/10 cm ² bis zu insgesamt 10 g auf das Beinulkus/die Beinulzera ^{3) 5)} . Einwirkdauer: 30 - 60 Minuten.

- 1) Bei einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.
- 2) Beim Thermokautern oder bei der Diathermie von Genitalwarzen wird auf der weiblichen genitalen Haut bei einer Einwirkdauer von 60 bis 90 Minuten von Lidocain/Prilocain ADGC alleine keine ausreichende Anästhesie erreicht.
- 3) Plasmakonzentrationen wurden bei Patienten, die Dosen von > 10 g erhielten, nicht bestimmt (siehe auch Abschnitt 5.2).
- 4) Bei Jugendlichen mit einem Gewicht von weniger als 20 kg sollte die maximale Dosis von Lidocain/Prilocain ADGC auf der genitalen Schleimhaut proportional reduziert werden.
- 5) Lidocain/Prilocain-Creme wurde für die Behandlung von Beinulzera bis zu 15-mal über einen Zeitraum von 1 bis 2 Monaten angewendet, ohne dass es zu einem Verlust der Wirksamkeit oder zu vermehrten oder schwereren Nebenwirkungen kam.

Kinder

Tabelle 2 Kinder von 0 – 11 Jahren

Altersgruppe	Eingriff	Dosierung und Einwirkdauer
	Kleinere Eingriffe, z. B. Einführung von Nadeln und chirurgische Behandlung von lokalen Läsionen.	Ca. 1 g /10 cm ² für eine Stunde (siehe Details unten)
Neugeborene und Säuglinge 0 - 2 Monate ¹⁾²⁾³⁾		Bis zu 1 g und 10 cm ² für eine Stunde ⁴⁾
Säuglinge 3 - 11 Monate ¹⁾²⁾		Bis zu 2 g und 20 cm ² für eine Stunde ⁵⁾
Kleinkinder und Kinder 1 - 5 Jahre		Bis zu 10 g und 100 cm ² für 1 - 5 Stunden ⁶⁾
Kinder 6 - 11 Jahre		Bis zu 20 g und 200 cm ² für 1 - 5 Stunden ⁶⁾
Kinder und Jugendliche mit atopischer Dermatitis	Vor der Entfernung von Dellwarzen	Einwirkdauer: 30 Minuten

- 1) Bei reifen Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten sollte nur eine Einzeldosis innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden angewendet werden. Bei Kindern im Alter von 3 Monaten und älter können innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden maximal 2 Dosen im Abstand von mindestens 12 Stunden gegeben werden, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
- 2) Lidocain/Prilocain ADGC sollte bei Säuglingen im Alter bis zu 12 Monaten, die mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht angewendet werden, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
- 3) Lidocain/Prilocain ADGC sollte bei Neugeborenen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
- 4) Eine Einwirkdauer von > 1 Stunde wurde nicht dokumentiert.
- 5) Nach einer Einwirkdauer von bis zu 4 Stunden auf 16 cm² wurde kein klinisch signifikanter Anstieg der Methämoglobinspiegel beobachtet.
- 6) Bei einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.

Sicherheit und Wirksamkeit sind für die Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme auf der genitalen Haut und der genitalen Schleimhaut bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen.

Verfügbare pädiatrische Daten zeigen keine hinreichende Wirksamkeit bei einer Zirkumzision.

Ältere Patienten

Eine Dosisreduktion ist bei älteren Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Einmalanwendung ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisreduktion ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Die Schutzmembran der Tube wird mit Hilfe der des Schraubdeckels durchbohrt.

1 g Lidocain/Prilocain ADGC entspricht bei der 30-g-Tube etwa einer Länge von 3,5 cm herausgedrückter Creme. Wenn zur Vermeidung einer Überdosierung ein hoher Grad an Präzision bei der Dosierung erforderlich ist (d. h. im Fall von Dosierungen bei Neugeborenen im Bereich der Maximaldosis oder wenn zwei Anwendungen innerhalb von 24 Stunden benötigt werden), kann eine Spritze verwendet werden, bei der 1 ml = 1 g entspricht.

Eine dicke Schicht Creme sollte auf die zu behandelnden Hautareale, einschließlich der genitalen Haut, unter einem Okklusivverband aufgetragen werden. Bei großflächiger Anwendung, wie bei Spalthauttransplantationen, sollte für eine gleichmäßige Verteilung der Creme und zum Schutz der Fläche ein elastischer Verband über dem Okklusivverband aufgebracht werden. Bei Vorliegen einer atopischen Dermatitis sollte die Einwirkdauer verringert werden.

Bei Eingriffen im Bereich der genitalen Schleimhaut ist kein Okklusivverband erforderlich. Mit dem Eingriff sollte sofort nach dem Entfernen der Creme begonnen werden.

Bei Eingriffen im Zusammenhang mit Beinulzera sollte eine dicke Schicht Creme unter einem Okklusivverband aufgetragen werden. Mit der Reinigung sollte ohne Verzögerung nach dem Entfernen der Creme begonnen werden.

Die Lidocain/Prilocain ADGC Tube ist bei der Behandlung von Beinulzera nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Tube sollte mit dem unverbrauchten Rest nach jeder Behandlung eines Patienten verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Lidocain und/oder Prilocain oder Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit einem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel, vererbter oder idiopathischer Methämoglobinämie besteht ein erhöhtes Potential, Anzeichen einer arzneimittelinduzierten Methämoglobinämie zu entwickeln. Bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel ist das Antidot Methylenblau zur Methämoglobin-Reduktion unwirksam und ist sogar in der Lage, das Hämoglobin selbst zu oxidieren. Daher kann Methylenblau nicht angewendet werden.

Aufgrund unzureichender Daten zur Resorption sollte Lidocain/Prilocain ADGC nicht auf offenen Wunden – ausgenommen Beinulzera – angewendet werden.

Aufgrund der möglicherweise erhöhten Resorption durch frisch rasierte Haut ist es wichtig, die empfohlene Dosierung, Applikationsfläche und Einwirkdauer einzuhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Anwendung von Lidocain/Prilocain ADGC bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist Vorsicht geboten. Eine kürzere Einwirkdauer von ca. 15 - 30 Minuten ist möglicherweise ausreichend (siehe Abschnitt 5.1). Eine Einwirkdauer von mehr als 30 Minuten bei Patienten mit atopischer Dermatitis könnte zu einem vermehrten Auftreten von lokalen Gefäßreaktionen führen, insbesondere zu Rötungen an der Applikationsstelle sowie in einigen Fällen zu Petechien und Purpura (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Entfernung von Dellwarzen bei Kindern mit atopischer Dermatitis wird eine Einwirkdauer der Creme von 30 Minuten empfohlen.

Die Anwendung von Lidocain/Prilocain ADGC in der Umgebung des Auges sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen, da es zu Augenreizungen und chemischen Verbrennungen der Augen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem kann das Fehlen schützender Lidreflexe zu Hornhautreizungen und möglicherweise zu Hornhautabschürfung führen. Bei einem Augenkontakt sollte das Auge sofort mit Wasser oder Natriumchlorid-Lösung gespült und so lange geschützt werden, bis das Empfindungsvermögen wiederhergestellt ist.

Bei Anwendung von Lidocain/Prilocain ADGC bei Kindern an beliebigen Körperstellen sollten diese sorgsam beaufsichtigt werden, um eine versehentliche Selbstverabreichung von Lidocain/Prilocain ADGC in die Augen zu verhindern.

Lidocain/Prilocain ADGC sollte nicht an einem geschädigten Trommelfell angewendet werden. Tests an Versuchstieren haben gezeigt, dass Lidocain/Prilocain-Creme bei Einbringen in das Mittelohr eine ototoxische Wirkung hat. Tiere mit intaktem Trommelfell zeigten jedoch keine Abnormalität, wenn Lidocain/Prilocain-Creme in den äußeren Gehörgang gebracht wurde.

Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) behandelt werden, sollten engmaschig und gegebenenfalls mittels EKG überwacht werden, da sich die kardialen Wirkungen addieren können.

Lidocain und Prilocain haben in Konzentrationen über 0,5 bis 2 % bakterizide und antivirale Eigenschaften. Aus diesem Grund sollte das Impfergebnis nach der intrakutanen Injektion von Lebendimpfstoffen überwacht werden, obwohl eine klinische Studie darauf hinweist, dass die Immunantwort, die anhand von lokaler Quaddelbildung bewertet wurde, nicht von einer Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme vor einer BCG-Impfung beeinflusst wird.

Lidocain/Prilocain ADGC enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), das Hautreizungen hervorrufen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Lidocain/Prilocain-Creme bei der Blutentnahme an der Ferse von Neugeborenen konnte durch Studien nicht nachgewiesen werden.

Bei Neugeborenen und Säuglingen, die jünger als 3 Monate sind, wurde häufig bis zu 12 Stunden nach der Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme im Bereich der empfohlenen Dosierung ein vorübergehender, klinisch nicht signifikanter Anstieg der Methämoglobin-Spiegel beobachtet. Wenn die empfohlene Dosierung überschritten wird, sollte der Patient hinsichtlich des Auftretens von systemischen Nebenwirkungen, die neben der Methämoglobinämie auftreten, beobachtet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

Lidocain/Prilocain ADGC sollte nicht angewendet werden:

- bei Neugeborenen/Säuglingen im Alter bis zu 12 Monaten, die gleichzeitig mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden.
- bei Frühgeborenen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, da bei ihnen

das Risiko besteht, erhöhte Methämoglobinspiegel zu entwickeln.

Sicherheit und Wirksamkeit sind für die Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme auf der genitalen Haut und der genitalen Schleimhaut bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen.

Verfügbare pädiatrische Daten zeigen keine hinreichende Wirksamkeit bei einer Zirkumzision.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prilocain kann in hoher Dosierung einen Anstieg der Methämoglobinspiegel, insbesondere in Verbindung mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonamide, Nitrofurantoin, Phenytoin, Phenobarbital), hervorrufen. Diese Aufzählung ist nicht abschließend.

Bei höheren Lidocain/Prilocain ADGC Dosierungen sollte das Risiko für eine verstärkte systemische Toxizität bei Patienten berücksichtigt werden, die andere Lokalanästhetika oder strukturverwandte Substanzen erhalten, da die toxischen Wirkungen additiv sind.

Spezielle Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Lidocain/Prilocain mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, es ist aber Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Clearance von Lidocain herabsetzen (wie z. B. Cimetidin oder Betablocker), können potentiell toxische Plasmakonzentrationen hervorrufen, wenn Lidocain wiederholt in hoher Dosierung über einen langen Zeitraum angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Spezielle Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern wurden nicht durchgeführt. Es ist wahrscheinlich, dass die Wechselwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl die topische Anwendung nur mit einem geringen Grad an systemischer Resorption verbunden ist, sollte die Anwendung von Lidocain/Prilocain ADGC bei schwangeren Frauen mit Vorsicht erfolgen, da nur unzureichende Daten über die Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme bei Schwangeren vorliegen. Allerdings weisen tierexperimentelle Studien nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryo-fetale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung hin. Reproduktionstoxizität zeigte sich im Rahmen von subkutaner/intramuskulärer Anwendung hoher Lidocain- oder Prilocain-Dosen, die die Exposition einer topischen Anwendung wesentlich überstiegen (siehe Abschnitt 5.3).

Lidocain und Prilocain passieren die Plazentaschranke und können vom fetalen Gewebe resorbiert werden. Es ist davon auszugehen, dass Lidocain und Prilocain bei einer großen Zahl schwangerer Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet wurde. Bisher wurden keine spezifischen Störungen des Reproduktionsprozesses, wie z. B. eine erhöhte Häufigkeit von Fehlbildungen oder andere direkt oder indirekt schädigende Wirkungen auf den Fetus, berichtet.

Stillzeit

Lidocain und höchstwahrscheinlich auch Prilocain werden in die Muttermilch ausgeschieden, allerdings in so geringen Mengen, dass bei Anwendung therapeutischer Dosen im Allgemeinen kein Risiko für eine Beeinträchtigung des Kindes besteht. Lidocain/Prilocain ADGC kann während

der Stillzeit angewendet werden, wenn ein klinischer Bedarf besteht.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lidocain/Prilocain ADGC hat bei Anwendung in den empfohlenen Dosen keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen beziehen sich auf Beschwerden am Verabreichungsort (vorübergehende lokale Reaktionen am Anwendungsort), die häufig auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die mit einer Lidocain/Prilocain-Behandlung in Verbindung gebracht werden, sind nachfolgend aufgeführt.

Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen (SOC) unter Verwendung der Ebene der bevorzugten Begriffe aufgelistet.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen gemäß den folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Methämoglobinämie ¹	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit ^{1,2,3}	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Chemische Verbrennungen der Augen (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Reizung der Hornhaut ¹	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Purpura ¹ /Petechien ¹ (besonders nach längerer Behandlung von Kindern mit	

			atopischer Dermatitis oder mit <i>molluscum contagiosum</i> /Dellwarzen)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brennen ^{2,3} , Juckreiz am Anwendungsort ^{2,3} , Erytheme am Anwendungsort ^{1,2,3} , Ödeme am Anwendungsort ^{1,2,3} , Wärmegefühl am Anwendungsort ^{2,3} , Blässe am Anwendungsort ^{1,2,3}	Brennen ¹ , Reizung am Anwendungsort ³ , Juckreiz am Anwendungsort ¹ , Parästhesien ² am Anwendungsort, wie Kribbeln, Wärmegefühl am Anwendungsort ¹		

¹Haut

²Genitalschleimhaut

³Beinulkus

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Typ und Schwere der Nebenwirkungen sind bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen, mit Ausnahme der Methämoglobinämie, die häufiger bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten beobachtet wird, oft in Zusammenhang mit einer Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Selten wurde über Fälle von klinisch signifikanter Methämoglobinämie berichtet. Prilocain kann in hohen Dosen, insbesondere bei dafür empfänglichen Personen (siehe Abschnitt 4.4), bei zu häufiger Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen unter 12 Monaten (siehe Abschnitt 4.2) und in Verbindung mit Methämoglobinämie-induzierenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonamide, Nitrofurantoin, Phenytoin und Phenobarbital) einen Anstieg des Methämoglobin-Spiegels verursachen. Es sollte die Tatsache beachtet werden, dass Pulsoximetriewerte die tatsächliche Sauerstoffsättigung im Falle einer erhöhten Methämoglobinfraktion überbewerten können; daher könnte es im Fall einer vermuteten Methämoglobinämie hilfreicher sein, die Sauerstoffsättigung mittels eines CO-Oximeters zu überwachen.

Eine klinisch relevante Methämoglobinämie sollte mit einer langsam intravenös verabreichten Methylenblaulösung behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Sollten andere Anzeichen von systemischer Toxizität auftreten, ist zu erwarten, dass die Symptome mit denen vergleichbar sind, wie sie nach Anwendung von Lokalanästhetika in anderen Darreichungsformen vorkommen. Eine Toxizität von Lokalanästhetika zeigt sich an exzitatorischen Symptomen des Nervensystems und in schweren Fällen an einer Depression des Zentralnerven- und Herz-Kreislauf-Systems. Schwere neurologische Reaktionen (Krämpfe, ZNS-Depression)

müssen symptomatisch durch Unterstützung der Atmung und der Gabe von Antikonvulsiva behandelt werden. Symptome, die den Kreislauf betreffen, werden entsprechend den empfohlenen Maßnahmen zur Wiederbelebung behandelt.

Da die Resorption durch die intakte Haut langsam erfolgt, sollte ein Patient mit Toxizitätssymptomen im Anschluss an die Notfallbehandlung für einige Stunden unter Beobachtung gehalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika; Amide
ATC-Code: N01BB20

Wirkmechanismus

Lidocain/Prilocain ADGC bewirkt eine Anästhesie der Haut durch die Freisetzung von Lidocain und Prilocain aus der Creme in die epidermalen und dermalen Hautschichten und die Nähe der Schmerzrezeptoren und Nervenendigungen der Haut.

Lidocain und Prilocain sind Lokalanästhetika vom Amidtyp. Beide stabilisieren die neuronalen Membranen durch Hemmung des Ioneneinstroms, der für die Entstehung und Weiterleitung von Nervenimpulsen nötig ist, und erzeugen auf diese Weise eine lokale Anästhesie. Die Qualität der Anästhesie ist von der Einwirkdauer und der Dosierung abhängig.

Haut

Lidocain/Prilocain ADGC wird auf die intakte Haut unter einem Okklusivverband aufgetragen. Die für eine zuverlässige Anästhesie der intakten Haut benötigte Zeit beträgt je nach Art des Eingriffs 1 bis 2 Stunden. An den meisten Körperoberflächen verbessert sich die lokalanästhesierende Wirkung mit einer längeren Einwirkdauer von 1 bis 2 Stunden, mit Ausnahme der Gesichtshaut und der Haut an männlichen Genitalien. Aufgrund der dünnen Gesichtshaut und der starken Durchblutung des Gewebes wird die maximale anästhesierende Wirkung an der Stirn und den Wangen nach 30 - 60 Minuten erreicht. Aus ähnlichen Gründen wird die lokalanästhesierende Wirkung an männlichen Genitalien nach 15 Minuten erreicht. Im Anschluss an die Anwendung von Lidocain/Prilocain ADGC mit einer Einwirkzeit von 1 - 2 Stunden beträgt die Dauer der Anästhesie nach Entfernen des Verbandes mindestens 2 Stunden, mit Ausnahme der Gesichtshaut, wo die Dauer der Anästhesie kürzer ist. Lidocain/Prilocain ADGC ist bei allen Hautpigmentierungen, die von hell bis dunkel reichen können (Hauttypen I bis VI) gleichermaßen wirksam, und die Zeit bis zum Einsetzen der Anästhesie ist gleich.

In klinischen Studien zu Lidocain/Prilocain auf intakter Haut wurden keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit (einschließlich Zeit bis zum Einsetzen der Anästhesie) bei älteren Patienten (im Alter von 65 bis 96 Jahren) und jüngeren Patienten beobachtet.

Lidocain/Prilocain bewirkt eine biphasische Gefäßreaktion, die am Anwendungsort initial eine Vasokonstriktion, gefolgt von einer Vasodilatation, hervorruft (siehe Abschnitt 4.8). Unabhängig von der Gefäßreaktion erleichtert Lidocain/Prilocain im Vergleich zu einer Placebo-Creme die Nadeleinstich. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis tritt eine ähnliche, jedoch kürzere Gefäßreaktion auf, wobei nach 30 bis 60 Minuten Erytheme auftreten, die auf eine schnellere Resorption durch die Haut hinweisen (siehe Abschnitt 4.4). Lidocain/Prilocain kann eine vorübergehende Zunahme der Hautdicke verursachen, zum Teil aufgrund von Hauthydratation

unter dem Okklusivverband. Bei Exposition an der Luft verringert sich die Hautdicke im Laufe von 15 Minuten.

Die Tiefe der kutanen Anästhesie nimmt mit der Einwirkdauer zu. Bei 90 % der Patienten ist die Anästhesie zur Anwendung einer Biopsie-Stanze (4 mm Durchmesser) bis zu einer Tiefe von 2 mm nach 60 Minuten und von 3 mm nach 120 Minuten Behandlung mit Lidocain/Prilocain-Creme ausreichend.

Bei der Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme vor einer Masern-, Mumps-, Röteln-Impfung oder vor einer intramuskulären Diphtherie-, Pertussis-, Tetanus-, Polioviren (inaktiviert)-, Haemophilus influenzae b- oder Hepatitis-B-Impfung werden die mittleren Antikörpertiter, die Serokonversionsrate und der Patientenanteil, der nach der Immunisierung schützende oder positive Antikörpertiter erreicht, im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht beeinflusst.

Genitale Schleimhaut

Die Resorption durch die genitale Schleimhaut verläuft schneller und die Zeit bis zum Wirkeintritt ist kürzer als nach der Anwendung auf der Haut.

Nach einer 5 - 10-minütigen Einwirkdauer von Lidocain/Prilocain auf der genitalen Schleimhaut bei Frauen dauerte die durchschnittliche wirksame Anästhesie gegenüber einem Argonlaser-Stimulus, der einen scharfen, brennenden Schmerz verursacht, 15 - 20 Minuten (individuelle Unterschiede im Bereich 5 - 45 Minuten).

Beinulzera

Eine zuverlässige Anästhesie bei der Reinigung von Beinulzera wird bei den meisten Patienten mit einer Einwirkdauer von 30 Minuten erreicht. Eine Einwirkdauer von 60 Minuten kann die Anästhesie weiter verbessern. Das Reinigungsverfahren soll innerhalb von 10 Minuten nach Entfernen der Creme beginnen. Klinische Daten von einer längeren Wartezeit sind nicht verfügbar. Lidocain/Prilocain-Creme verkürzt die postoperativen Schmerzen um bis zu 4 Stunden nach der Wundreinigung. Im Vergleich zu einer Wundreinigung mit einer Placebo-Creme reduziert Lidocain/Prilocain-Creme die Anzahl an Reinigungsverfahren, die notwendig sind, um ein sauberes Ulkus zu erlangen. Es wurden keine negativen Wirkungen auf das Abheilen des Ulkus oder auf die bakterielle Flora beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien mit mehr als 2 300 Kindern und Jugendlichen aller Altersgruppen wiesen die Wirksamkeit in Bezug auf Einstichschmerz (Venenpunktur, Kanülierung, s. c.- und i. m.-Impfungen, Lumbalpunktion), Laserbehandlung von Gefäßläsionen und die Kürettage von mollusca contagiosum/Dellwarzen nach. Lidocain/Prilocain-Creme verringerte das Schmerzempfinden sowohl bei der Einführung von Nadeln als auch bei der Injektion von Impfstoffen. Die analgetische Wirkung erhöhte sich auf normaler Haut bei einer Einwirkdauer von 15 auf 90 Minuten, aber bei Gefäßläsionen hatten 90 Minuten gegenüber 60 Minuten keinen Vorteil. Bei der Behandlung von gewöhnlichen Warzen mittels Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff gab es keinen Vorteil von Lidocain/Prilocain-Creme im Vergleich zu Placebo. Es konnte keine hinreichende Wirksamkeit bei einer Zirkumzision gezeigt werden.

Elf klinische Studien mit Neugeborenen und Säuglingen zeigten, dass die maximalen Methämoglobin-Konzentrationen etwa 8 Stunden nach einer epikutanen Lidocain/Prilocain-Anwendung auftreten, dass diese im Rahmen der empfohlenen Dosierung klinisch nicht signifikant sind und nach ca. 12 - 13 Stunden auf normale Werte zurückgehen. Die Methämoglobin-Bildung hängt mit der kumulativen Menge von perkutan resorbiertem Prilocain zusammen und kann sich deshalb bei verlängerter Einwirkdauer von Lidocain/Prilocain-Creme erhöhen.

Bei der Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme vor einer Masern-, Mumps-, Röteln-Impfung oder vor einer intramuskulären Diphtherie-, Pertussis-, Tetanus-, Polioviren (inaktiviert)-,

Haemophilus influenzae b- oder Hepatitis-B-Impfung werden die mittleren Antikörpertiter, die Serokonversionsrate und der Patientenanteil, der nach der Immunisierung schützende oder positive Antikörpertiter erreicht, im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination

Die systemische Resorption von Lidocain und Prilocain aus Lidocain/Prilocain-Creme ist abhängig von der Dosis, der behandelten Hautfläche und von der Einwirkdauer. Weitere Faktoren sind die Dicke der Haut (die von Körperstelle zu Körperstelle variiert) und andere Hautbedingungen, wie Hauterkrankungen oder eine Rasur. Nach einer Anwendung auf Beinulzera kann die Charakteristik des Ulkus die Resorption ebenfalls beeinflussen. Die Plasmakonzentrationen nach der Behandlung mit Lidocain/Prilocain-Creme sind bei Prilocain aufgrund des größeren Verteilungsvolumens und der schnelleren Clearance um 20 - 60 % geringer als bei Lidocain. Der hauptsächliche Eliminationsweg von Lidocain und Prilocain verläuft über eine hepatische Metaboisierung, wobei die Metaboliten renal ausgeschieden werden. Die Biotransformationsrate und die Elimination von Lokalanästhetika nach topischer Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme hängen jedoch von der Resorptionsrate ab. Daher hat eine herabgesetzte Clearance, wie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, begrenzten Einfluss auf die systemischen Plasmakonzentrationen nach einer Einzeldosis von Lidocain/Prilocain-Creme und nach wiederholter Gabe von täglichen Einzeldosen über einen kurzen Zeitraum (bis zu 10 Tagen).

Symptome einer Toxizität von Lokalanästhetika treten bei beiden Wirkstoffen in erhöhtem Maße bei höheren Plasmakonzentrationen von 5 bis 10 Mikrogramm/ml auf. Es sollte davon ausgegangen werden, dass die Toxizität von Lidocain und Prilocain additiv ist.

Intakte Haut

Nach Anwendung auf dem Oberschenkel von Erwachsenen (60 g Creme/400 cm² für die Dauer von 3 Stunden) betrug das Ausmaß der Resorption etwa 5 % von Lidocain und Prilocain. Maximale Plasmakonzentrationen (Mittelwerte 0,12 und 0,07 Mikrogramm/ml) wurden ca. 2 - 6 Stunden nach der Anwendung erreicht.

Das Ausmaß der systemischen Resorption im Anschluss an die Anwendung im Gesicht (10 g/100 cm² für die Dauer von 2 Stunden) betrug ungefähr 10 %. Maximale Plasmakonzentrationen (Mittelwerte 0,16 und 0,06 Mikrogramm/ml) wurden nach ca. 1,5 - 3 Stunden erreicht.

In Studien zur Spalthauttransplantation mit Erwachsenen führte eine Einwirkdauer von bis zu 7 Stunden und 40 Minuten auf dem Oberschenkel oder dem Oberarm auf einer Fläche von bis zu 1 500 cm² zu maximalen Plasmakonzentrationen, bei denen 1,1 Mikrogramm/ml Lidocain und 0,2 Mikrogramm/ml Prilocain nicht überschritten wurden.

Genitale Schleimhaut

Nach Anwendung von 10 g Lidocain/Prilocain-Creme für die Dauer von 10 Minuten auf der Vaginalschleimhaut wurden maximale Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain (Mittelwerte 0,18 Mikrogramm/ml bzw. 0,15 Mikrogramm/ml) nach 20 - 45 Minuten erreicht.

Beinulzera

Nach einmaliger Anwendung von 5 bis 10 g Lidocain/Prilocain-Creme auf Beinulzera mit einer Fläche von bis zu 64 cm² für eine Dauer von 30 Minuten wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain (im Bereich 0,05 - 0,25 Mikrogramm/ml; ein individueller Wert von 0,84 Mikrogramm/ml) und von Prilocain (0,02 - 0,08 Mikrogramm/ml) innerhalb von 1 - 2,5 Stunden erreicht.

Nach einer Anwendungsdauer von 24 Stunden auf Beinulzera mit einer Fläche von bis zu 50 -100 cm² wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain (0,19 - 0,71 Mikrogramm/ml) und von Prilocain (0,06 - 0,28 Mikrogramm/ml) für gewöhnlich innerhalb von 2 - 4 Stunden erreicht.

Nach wiederholter 30 - 60-minütiger Anwendung von 2 - 10 g Lidocain/Prilocain-Creme, 3- bis 7-mal pro Woche auf Beinulzera mit einer Fläche von bis zu 62 cm², bei bis zu 15 Anwendungen in einem Zeitraum von einem Monat, trat keine erkennbare Akkumulation von Lidocain und seinen Metaboliten Monoglycinylidid und 2,6-Xylidin oder von Prilocain und seinem Metaboliten o-Toluidin im Plasma auf. Die beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain, Monoglycinylidid und 2,6-Xylidin betragen 0,41, 0,03 bzw. 0,01 Mikrogramm/ml. Die beobachteten maximalen Plasmakonzentrationen von Prilocain und o-Toluidin betragen 0,08 bzw. 0,01 Mikrogramm/ml.

Nach wiederholter 1-mal täglicher, 60-minütiger Anwendung von 10 g Lidocain/Prilocain-Creme auf chronischen Beinulzera mit einer Fläche von 62 - 160 cm² an 10 aufeinanderfolgenden Tagen betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration aus den summierten Lidocain- und Prilocain-Konzentrationen 0,6 Mikrogramm/ml. Die maximale Konzentration ist nicht vom Alter des Patienten abhängig, wird aber signifikant ($p < 0,01$) von der Größe der Fläche des Beinulkus beeinflusst. Eine Zunahme der Fläche um 1 cm² bewirkt einen Anstieg der C_{max} für die Summe der Lidocain- und Prilocain-Konzentrationen um 7,2 Nanogramm/ml. Die Summe der maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain beträgt weniger als ein Drittel derer, die mit toxischen Reaktionen assoziiert sind, ohne erkennbare Akkumulation über 10 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain nach der Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme auf intakter Haut sind sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten sehr gering und deutlich unterhalb der potentiell toxischen Konzentrationen.

Kinder und Jugendliche

Die maximalen Lidocain- und Prilocain-Plasmakonzentrationen nach der Anwendung von Lidocain/Prilocain-Creme bei pädiatrischen Patienten verschiedener Altersgruppen waren ebenfalls unterhalb der potentiell toxischen Konzentrationen. Siehe Tabelle 4.

Tabelle 4 Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain bei Kindern in den Altersgruppen von 0 Monaten bis 8 Jahren

Alter	Menge aufgetragener Creme	Einwirkdauer der Creme auf der Haut	Plasmakonzentration [ng/ml]	
			Lidocain	Prilocain
0 - 3 Monate	1 g/10 cm ²	1 Stunde	135	107
3 - 12 Monate	2 g/16 cm ²	4 Stunden	155	131
2 - 3 Jahre	10 g/100 cm ²	2 Stunden	315	215
6 - 8 Jahre	10 - 16 g/100 - 160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 Stunden	299	110

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien bestand die nach hohen Dosen von entweder Lidocain oder Prilocain, alleine oder in Kombination, festgestellte Toxizität aus Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System. Wenn Lidocain und Prilocain kombiniert wurden, traten lediglich additive Wirkungen, aber keine Anzeichen von Synergismus oder unerwarteter Toxizität auf. Beide Wirkstoffe zeigten eine geringe orale akute Toxizität und weisen daher eine gute Sicherheitsspanne auf, falls Lidocain/Prilocain-Creme versehentlich verschluckt wird. In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen für Lidocain bei Dosen von 25 mg/kg s.c. beim Kaninchen ermittelt und für Prilocain ab Dosen von 100 mg/kg i.m. bei der Ratte. Bei Dosen unterhalb des für die Mutter toxischen Bereiches hat Lidocain bei der Ratte keinen Effekt auf die postnatale Entwicklung des Nachkommens. Eine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten durch Lidocain oder Prilocain wurde nicht beobachtet. Lidocain überwindet die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion. Das Verhältnis der embryofetalen Dosis gegenüber der mütterlichen Serumkonzentration ist 0,4 bis zu 1,3.

Beide Lokalanästhetika zeigten weder in *In-vitro*- noch in *In-vivo*-Genotoxizitätstests genotoxisches Potential. Kanzerogenitätsstudien wurden mit Lidocain und Prilocain aufgrund der Indikation und Dauer der therapeutischen Anwendung dieser Wirkstoffe weder einzeln noch in Kombination durchgeführt.

Ein Metabolit von Lidocain, 2,6-Dimethylanilin, und ein Metabolit von Prilocain, o-Toluidin, zeigten nachweislich genotoxische Aktivität. Diese Metaboliten zeigten in präklinischen toxikologischen Studien zur Evaluierung der chronischen Exposition karzinogenes Potential. Risikobewertungen, die die berechnete humane Maximalexposition bei der intermittierenden Anwendung von Lidocain und Prilocain mit der Exposition verglichen, die in den präklinischen Studien angewendet wurde, weisen auf eine breite Sicherheitsspanne für die klinische Anwendung hin.

Lokale Verträglichkeitsstudien mit einer 1:1 (w/w)-Mischung von Lidocain und Prilocain als Emulsion, Creme oder Gel wiesen darauf hin, dass diese Formulierungen auf intakter und verletzter Haut und Schleimhäuten gut vertragen werden.

In einer Tierstudie wurde eine ausgeprägte Reizreaktion nach einmaliger Anwendung von 50 mg/g Lidocain + Prilocain 1:1 (w/w)-Emulsion am Auge beobachtet. Dieses ist die gleiche Konzentration von Lokalanästhetika und eine ähnliche Formulierung wie bei Lidocain/Prilocain ADGC. Diese okulare Reaktion kann durch den hohen pH-Wert der Formulierung der Emulsion (ca. 9) beeinflusst worden sein, ist aber wahrscheinlich teilweise auch ein Resultat des Reizauslösenden Potentials der Lokalanästhetika selbst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macroglyglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)
Carbomer 974P
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Tube mit einem Epoxyphenolharz-Innenlack, einer Latex-Schutzmembran und einem Polypropylen-Schraubdeckel. Das Pflaster ist eine Polyurethanfolie mit Acrylatkleber.

Packungsgrößen:

1 x 30 g Tube

1 x 5 g Tube

1 x 5 g Tube mit 2 Pflastern

1 x 5 g Tube mit 3 Pflastern

5 x 5 g Tube

5 x 5 g Tube mit 12 Pflastern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels

Personen, die regelmäßig Creme auftragen oder entfernen, sollten sicherstellen, dass direkter Kontakt mit der Creme vermieden wird, um der Entwicklung einer Überempfindlichkeit vorzubeugen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010

Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER

7015403.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.03.2024

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig