



	FICHA TÉCNICA
	AR 412 ANEXO 005 V00
Nombre del producto	ANESTECIN® CREMA
Nombre genérico	LIDOCAINA - PRILOCAINA
Registro Sanitario	INVIMA 2023M-013170-R2
Titular Registro Sanitario	ROPSOHN THERAPEUTICS S.A.S.
Fabricante	ROPSOHN LABORATORIOS S.A.S.
Composición	Cada 100 g de producto contiene Lidocaina base 2,5 g, Prilocaina base 2,5 g
Indicaciones	Anestésico de superficie
Vía de administración	Tópica (externa)
Forma farmacéutica	Crema tópica
pH (20 °C)	6,5-8,5
Osmolaridad (mOsmol/L)	No aplica
Presentación comercial	Un tubo colapsible de aluminio x 5 g en caja plegadiza
Condición de venta	Con fórmula facultativa
Dosificación	Según criterio médico.
Peso promedio/Vol. de llenado	> 5,0 g
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a la Lidocaina y/o Prilocaina. Anestecin® Crema no debe aplicarse en heridas abiertas, ni sobre tímpano lesionado o sobre mucosa genital de niños Los pacientes tratados con antiarrítmicos clase III (por ejemplo, Amiodarona, Bretilio, Dofetilida, Sotalol) deben estar bajo estrecha vigilancia y monitorización del ECG, debido a que los efectos cardíacos pueden ser aditivos. Los estudios en animales de laboratorio (conejos de indias) han demostrado que el producto tiene un efecto ototóxico cuando se instila en el oído medio. En estos mismos estudios, los animales expuestos al producto, sólo en el canal auditivo externo, no mostraron ninguna anormalidad. Anestecin® Crema no debe ser usado en cualquier situación clínica en que sea posible la penetración o la migración más allá de la membrana timpánica, dentro del oído medio. Metahemoglobinemia: Anestecin® Crema no debe utilizarse en pacientes con metahemoglobinemia congénita o idiopática y en bebés menores de doce meses, que están recibiendo tratamiento con agentes inductores de metahemoglobina.
Reacciones adversas	Palidez, eritema, edema, sensación de quemazón. En dosis altas, puede causar un incremento en el nivel de metahemoglobina. - A nivel local – dermatológico se puede presentar: • Eritema en el sitio de aplicación (21-30%). • Dolor en el sitio de aplicación. • Quema de la membrana de la mucosa genital (17%). • Cuerpo pálido (37%). - A nivel gastrointestinal: Reacciones adversas locales, en la cavidad oral por formulación periodontal (15%). - A nivel general, pero de clasificación Grave se han reportado rara vez las siguientes reacciones: • Cardiovascular: disfunción miocárdica (rara), taticardia, colapso vascular, arritmia (muy raras). • Hematológica: metahemoglobinemia. • Neurológico: hallazgo del sistema nervioso central, depresión/excitación (raro), convulsión (raro). • Dérmico/Local: Parestesia persistente cuando hay absorción local.

Precauciones y advertencias	Se debe evitar el contacto con las membranas mucosas, labios y ojos. -No aplicar en herida abierta, ni sobre tímpano lesionado o sobre mucosa genital de niños. - Las dosis repetidas de Anestecín ® Crema pueden incrementar los niveles sanguíneos de Lidocaína y Prilocaína. - Se debe tener cuidado de no permitir que el producto entre en contacto con el ojo, porque los estudios en animales han demostrado irritación severa en los ojos. También la pérdida de reflejos protectores puede llevar a irritación en la córnea y potencial de abrasión. La absorción del producto en los tejidos conjuntivales no ha sido determinada. Si se produce contacto con los ojos, lavarlos inmediatamente con agua o solución salina y protegerlos hasta que recupere la sensibilidad. - Los pacientes alérgicos a los derivados del ácido paraaminobenzoico (Procaína, Tetracaína, Benzocaína, etc.) no han mostrado sensibilidad cruzada a la Lidocaína y/o Prilocaína; sin embargo, el producto debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de sensibilidad a medicamentos, especialmente si el agente etiológico es incierto. - Los pacientes que toman fármacos asociados con la inducción de metahemoglobinemia como Sulfonamidas, Acetaminofén, Acetanilida, Tinturas de Anilina, Benzocaína, Cloroquina, Dapsona, Fenacetina, Fenobarbital, Fenitoína, Naftaleno, Nitratos y Nitritos, Nitrofurantoína, Nitroglicerina, Nitroprusiato, Pamaquina, Ácido para-aminosalicílico, Primaquina, Quinina, también están en mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. - Se sugiere a los médicos asegurarse de que los padres u otros cuidadores comprendan la necesidad de una cuidadosa aplicación de Anestecín ® Crema, para garantizar que las dosis y áreas de aplicación recomendadas no se excedan (especialmente en niños menores de 3 meses) y para limitar el período de aplicación al mínimo necesario para lograr la anestesia deseada. Los recién nacidos y los bebés de hasta 3 meses de edad deben ser monitorizados para detectar los niveles de Met-Hb antes, durante y después de la aplicación de Anestecín Crema, siempre y cuando los resultados de las pruebas se pueden obtener rápidamente. - Los pacientes con enfermedad hepática grave, debido a su incapacidad para metabolizar los anestésicos locales normalmente, están en mayor riesgo de desarrollar concentraciones plasmáticas tóxicas de Lidocaína y Prilocaína. - La Lidocaína y Prilocaína han demostrado inhibir el crecimiento viral y bacteriano. El efecto del producto en inyecciones intradérmicas de vacunas vivas no se ha determinado. - Cuando se utiliza Anestecín Crema, el paciente debe ser consciente de que la producción de analgesia dérmica puede estar acompañada por bloqueo de todas las sensaciones en la piel tratada. Por esta razón, el paciente debe evitar el trauma accidental en la zona tratada por rasguños, frotamiento o exposición a temperaturas extremas altas o bajas hasta que la sensibilidad haya regresado por completo.
Interacciones	Sulfonamidas, otros anestésicos locales, antiarrítmicos. - Anestecín Crema se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben antiarrítmicos clase I (como Tocainida y Mexiletina) y clase III ya que los efectos tóxicos (especialmente a nivel cardíaco) son aditivos y potencialmente sinérgicos. - La Prilocaína puede contribuir a la formación de metahemoglobina en pacientes tratados con otros medicamentos que se sabe causan esta condición. - Estudios específicos de interacción con Lidocaína / Prilocaína y antiarrítmicos clase III (por ejemplo, Amiodarona, Bretilio, Dofetilida, Sotalol) no se han realizado, pero se aconseja tener precaución. - En caso de utilizar Anestecín Crema concomitantemente con otros productos que contienen Lidocaína y/o Prilocaína, las dosis acumuladas de todas las formulaciones deben ser consideradas. De alcanzarse concentraciones sistémicas, se debe tener cuidado con los depresores de SNC, ya que disminuyen el umbral de toxicidad de este tipo de anestésicos.
Uso en fertilidad, embarazo y lactancia	Categoría B en el embarazo. Atraviesan la placenta y pueden ser absorbidas por los tejidos fetales. La Lidocaína y con toda probabilidad también la Prilocaína se excretan en la leche materna en pequeñas cantidades. Sin embargo, es poco probable que se observen efectos en el niño tras el tratamiento. Por lo tanto, podrá reanudarse la lactancia materna después del tratamiento. - Trabajo de parto: Ni Lidocaína ni Prilocaína están contraindicados en el parto. - En caso de utilizarse el producto concomitantemente con otros productos que contienen Lidocaína y/o Prilocaína, las dosis acumuladas de todas las formulaciones deben ser consideradas. - Lactancia: La Lidocaína, y probablemente la Prilocaína, cuando alcanzan concentración sérica, se excretan en la leche humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra Anestecín Crema a una madre lactante ya que en la leche: la relación plasmática de Lidocaína es de 0,4 y no está determinada la de Prilocaína.

Efectos teratogénicos, carcinogénicos y mutagénicos	Teratogénicos: Lidocaína, Categoría FDA: B. Prilocaína, Categoría FDA: B. - Los estudios de reproducción con Lidocaína se han realizado en ratas y no han revelado evidencia de daño fetal (30 mg/kg por vía subcutánea; 22 veces AUD). - Los estudios de reproducción con Prilocaína se han realizado en ratas y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño fetal (300 mg/kg por vía intramuscular; 188 veces AUD). Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, el producto debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario. - Los estudios de reproducción se han realizado en ratas, con administración subcutánea de una mezcla acuosa que contiene Lidocaína Clorhidrato y Prilocaína Clorhidrato 1: 1 (p/p). A 40 mg/kg, una dosis equivalente a 29 veces AUD de Lidocaína y 25 veces AUD de Prilocaína, no se observaron efectos teratogénicos, embriotóxicos o fetotóxicos. Mutagénicos: - El potencial mutagénico de Lidocaína Clorhidrato ha sido probado en un ensayo inverso en bacterias (Ames) en Salmonella, un ensayo de aberración cromosómica in vitro usando linfocitos humanos y en un ensayo de micronúcleos in vivo en ratones. No hubo ninguna indicación de mutagenicidad o daño estructural a los cromosomas en estas pruebas. - Orto-toluidina, un metabolito de la Prilocaína, en concentración de 0,5 µg/mL fue genotóxico en ensayos de reparación del ADN de Escherichia coli y de fago-inducción. Orinas concentradas de ratas tratadas con orto-toluidina (300 mg/kg por vía oral; 300 veces AUD) fueron mutagénicas cuando se examinaron en Salmonella typhimurium en presencia de activación metabólica. Varias otras pruebas en orto-toluidina, incluyendo revertir mutaciones en cinco cepas diferentes de Salmonella typhimurium en presencia o ausencia de activación metabólica y un estudio para detectar el rompimiento de una hebra de ADN en células de hámster chino V79, fueron negativos. Carcinogénicos: - No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Lidocaína y Prilocaína - Los metabolitos de Prilocaína han demostrado ser cancerígenos en animales de laboratorio. En estudios en animales reportados a continuación, las dosis o los niveles en sangre se comparan con la administración única dérmica (AUD) de 60 g del producto en 400 cm² durante 3 horas a una persona pequeña (50 kg). La aplicación típica del producto para uno o dos tratamientos en los sitios de punción venosa (2,5 o 5 g) sería 1/24 o 1/12 de la dosis en un adulto o aproximadamente la misma dosis (mg/kg) en un niño. - Los estudios de toxicidad crónica oral de orto-toluidina, un metabolito de la Prilocaína, en ratones (450 – 7200 mg/m²; 60 a 960 veces AUD) y ratas (900 – 4800 mg/m²; 60 a 320 veces AUD) han demostrado que la orto-toluidina es un carcinógeno en ambas especies. Los tumores incluyeron hepatocarcinomas / adenomas en ratones hembra, múltiples ocurrencias de hemangiosarcomas / hemangiomas en ratones de ambos sexos, sarcomas de múltiples órganos, carcinomas de células de transición / papilomas de la vejiga urinaria en ambos sexos de las ratas, fibromas subcutáneos / fibrosarcomas y mesoteliomas en ratas macho y fibroadenomas de la glándula mamaria / adenomas en ratas hembras. La dosis más baja ensayada (450 mg/m² en ratones, 900 mg/m² en ratas, 60 veces AUD) fue carcinogénica en ambas especies. Así, la dosis sin efecto debe ser inferior a 60 veces AUD. Los estudios en animales se realizaron de 150 a 2400 mg/kg en ratones y de 150 a 800 mg/kg en ratas. - Las dosificaciones han sido convertidas a mg/m² para los cálculos AUD anteriores.
Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas	No afecta a la capacidad de conducir ni utilizar máquinas cuando se usa a las dosis recomendadas.
Sobredosis y toxicidad	Los síntomas neurológicos graves (convulsiones, depresión del SNC) deben tratarse sintomáticamente mediante respiración asistida y con la administración fármacos anticonvulsivos; los signos circulatorios se tratarán conforme a las recomendaciones para la reanimación. Se han comunicado casos raros de metahemoglobinemia clínicamente significativa. Prilocaína a dosis altas puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de metahemoglobina, especialmente en conjunción con agentes inductores de ésta (por ejemplo, sulfonamidas). La toxicidad anestésica local se manifiesta por síntomas de excitación de sistema nervioso y, en casos graves, con depresión del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular. Se han notificado casos de metahemoglobinemia significativa (20 – 30%) en infantes y niños, luego de aplicaciones excesivas del producto. Estos casos incluyeron el uso de grandes dosis, áreas de aplicación más grandes que las recomendadas o en infantes menores de 3 meses que no tenían sistemas enzimáticos totalmente maduros.

Manejo por intoxicación	La metahemoglobinemia clínicamente significativa deberá ser tratada con una inyección intravenosa lenta de azul de metileno. 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.
Farmacodinamia	ANESTECIN® CREMA aplicado en piel intacta bajo vendaje oclusivo, proporciona analgesia dérmica por la liberación de la Lidocaína y de la Prilocaína de la crema en las capas epidérmicas u dérmicas de la piel y por la acumulación de Lidocaína y Prilocaína en la proximidad de los receptores dérmicos del dolor y terminaciones nerviosas. La lidocaína y Prilocaína son anestésicos locales tipo amida, las cuales estabilizan las membranas neuronales mediante la inhibición de los flujos iónicos requeridos para la iniciación y conducción de los impulsos nerviosos, efectuando de este modo la acción anestésica local. El inicio, la profundidad y duración de la analgesia dérmica en la piel intacta proporcionado por ANESTECIN CREMA depende principalmente de la duración de la aplicación. El tiempo necesario para asegurar la anestesia de la piel sana es de 1 a 2 horas en función del tiempo de intervención. En estudios clínicos sobre piel intacta, no se observaron diferencias entre pacientes geriátricos (65-96 años) y pacientes más jóvenes en relación a la seguridad o a la eficacia (incluyendo comienzo de la anestesia). La duración de la anestesia, tras la aplicación durante 1-2 horas, es al menos de 2 horas después de retirar el vendaje oclusivo. La profundidad de la anestesia cutánea aumenta con el tiempo de aplicación. ANESTECIN CREMA es igualmente efectivo y posee el mismo tiempo de inicio de la anestesia en todo en todo el rango de piel (tipos de piel I a VI). 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 piel intacta. La lidocaína ejerce su efecto anestésico al bloquear reversiblemente la conducción de los impulsos nerviosos al disminuir la permeabilidad de las membranas nerviosas al flujo iónico, bloqueando los canales del ion sodio. El bloqueo nervioso afecta las fibras nerviosas, sin embargo, se sabe que primero actúa sobre las autonómicas, seguido de las sensoriales y por último en las motoras. La disminución de los efectos en las fibras nerviosas ocurre en orden inverso al anteriormente especificado. También se ha establecido que la pérdida de la función nerviosa clínicamente ocurre en el siguiente orden: el dolor, la temperatura, el tacto, la propiocepción y el tono del músculo esquelético. La Prilocaína, posee el mismo mecanismo de acción de la Lidocaína; bloquea reversiblemente, bloqueo de la conducción nerviosa al disminuir la permeabilidad de la membrana de las células nerviosas al sodio. Esta reducción disminuye la despolarización de la membrana aumentando el umbral necesario para la excitabilidad eléctrica.
Farmacocinética	La absorción sistémica de Lidocaína y de Prilocaína de Anestecin Crema depende de la dosis, área y del tiempo de aplicación. - Otros factores adicionales, como el grosor de la piel (que es diferente según la parte del cuerpo), o de otras características como enfermedades de la piel y afeitado, también pueden influir en la absorción. Tras la aplicación sobre úlceras de extremidades inferiores, las características de las úlceras también pueden afectar a la absorción. 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 de Lidocaína y Prilocaína, respectivamente) 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). Los niveles máximos en plasma (media 0,16 y 0,06 µg/ml de Lidocaína y Prilocaína, respectivamente) se alcanzaron después de aproximadamente 1,5-3 horas. Tras la aplicación de EMLA sobre piel intacta, los niveles plasmáticos de Lidocaína y Prilocaína en pacientes geriátricos y no geriátricos son muy bajos y están adecuadamente por debajo de los niveles potencialmente tóxicos. - No se sabe si Lidocaína o Prilocaína se metabolizan en la piel. La Lidocaína es metabolizada rápidamente por el hígado en sus metabolitos monoetilglicinaxilidida (MEGX) y glicinaxilidida (GX), ambos con actividad farmacológica similar, pero menos potente que la de la Lidocaína. El metabolito 2,6-xilidina, tiene actividad farmacológica desconocida.

Farmacocinética	La Prilocaína se metaboliza tanto en hígado como en riñones por amidasas en varios metabolitos incluyendo orto-toluidina y N-n-propilalanina. No es metabolizada por esterasas plasmáticas. El metabolito orto-toluidina ha demostrado ser cancerígeno en varios modelos animales; además, puede producir metahemoglobinemia siguiente a dosis sistémicas de Prilocaína. - Más del 98% de una dosis absorbida de Lidocaína puede recuperarse en la orina como metabolitos o fármaco original. El clearance sistémico es de 10 – 20 mL/min/kg (media 13, $\pm$ 3 SD, n = 13). La vida media de eliminación de la Prilocaína es aproximadamente de 10 – 150 minutos (media de 70, $48 \pm$ SD, n = 13). El aclaramiento sistémico es de 18 a 64 mL/min/kg (media 38, $15 \pm$ SD, n = 13). Durante los estudios intravenosos, la vida media de eliminación de Lidocaína fue estadística y significativamente mayor en los pacientes de edad avanzada (2,5 horas) que en los pacientes más jóvenes (1,5 horas). No hay estudios disponibles sobre la farmacocinética intravenosa de Prilocaína en pacientes ancianos. - Pediatría: Algunos datos farmacocinéticos están disponibles en infantes (de 1 mes a < 2 años de edad) y niños (2 a < 12 años). Un estudio farmacocinético se realizó en 9 recién nacidos a término (edad media: 7 días y media de edad gestacional: 38,8 semanas). Los resultados del estudio muestran que los recién nacidos tenían concentraciones comparables de Lidocaína y Prilocaína en plasma y las concentraciones de y metahemoglobina en sangre como las que se encuentran en estudios farmacocinéticos pediátricos previos y ensayos clínicos. Hubo una tendencia hacia un aumento en la formación de metahemoglobina. Sin embargo, debido a limitaciones de ensayo y muy poca cantidad de sangre que pudo ser recolectada de los recién nacidos, se encontraron grandes variaciones en las concentraciones analizadas. - Poblaciones especiales: No se realizaron estudios farmacocinéticos específicos. La vida media puede aumentar en casos de disfunción cardíaca o hepática. La vida media de Prilocaína también se puede aumentar en la disfunción hepática o renal, puesto que ambos órganos están involucrados en el metabolismo de la Prilocaína.
Vida útil	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.