1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANESDERM® 25 mg/g + 25 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Creme enthält 25 mg Lidocain und 25 mg Prilocain.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
20 mg Macrogolglycerolhydroxystearat/g (ethoxyliertes Rizinusöl).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme
Die Creme ist geschmeidig und weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ANESDERM® wird angewendet bei:

Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen
Oberflächenanästhesie der Haut in Verbindung mit
- Nadeleinstich, z. B. i. v. Katheter oder Blutentnahmen,
- oberflächlichen chirurgischen Maßnahmen.

Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren
Oberflächenanästhesie der Genitalschleimhaut, z. B. vor oberflächlichen chirurgischen Eingriffen oder Infiltrationsanästhesie.

Nur Erwachsenen
Oberflächenanästhesie bei Beinulkus zur Erleichterung der chirurgischen Reinigung/Wundausschneidung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene und Jugendliche
Einzelheiten zu Anwendungsgebiet oder Verfahren bei der Anwendung mit Dosierung und Einwirkzeit sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.
Weitere Hinweise zur sachgemäßen Anwendung des Arzneimittels bei solchen Verfahren siehe *Art der Anwendung*.

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche

Siehe Tabelle 2

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von ANESDERM® auf der Haut im Genitalbereich und der Genitalschleimhaut bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Die vorliegenden Daten zu Kindern und Jugendlichen zeigen keine ausreichende Wirksamkeit für die Beschneidung.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosissenkung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Senkung von Einzeldosen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Anwendungsgebiet/Verfahren	Dosierung und Einwirkzeit
Haut	
Kleinere Eingriffe, z. B. Nadeleinstiche und chirurgische Behandlung lokaler Läsionen.	2 g (etwa die Hälfte einer 5-g-Tube oder ca. 1,5 g/10 cm^2 über 1 bis 5 Stunden[1])
Anwendung auf größeren frisch rasierten Hautbereichen, z. B. bei Haarentfernung mittels Laser (Auftragen der Creme durch den Patienten)	Empfohlene Maximaldosis: 60 g. Maximale empfohlene Behandlungsfläche: 600 cm^2 über mindestens 1 Stunde, höchstens 5 Stunden.[1]
Chirurgische Behandlung größerer Hautflächen, z. B. Spalthauttransplantation, im klinischen Umfeld.	Ca. 1,5 – 2 g/10 cm^2 über 2 bis 5 Stunden[1]
Haut im männlichen Genitalbereich Vor der Injektion von Lokalanästhetika	1 g/10 cm^2 über 15 Minuten
Haut im weiblichen Genitalbereich Vor der Injektion von Lokalanästhetika[2]	1 – 2 g/10 cm^2 über 60 Minuten
Genitalschleimhaut	
Chirurgische Behandlung lokaler Läsionen, z. B. Entfernung von Genitalwarzen (Condylomata acuminata) und vor der Injektion von Lokalanästhetika.	Ca. 5 – 10 g Creme über 5 – 10 Minuten[1),3),4)]
Vor einer Zervixkürettage.	10 g Creme im seitlichen Scheidengewölbe 10 Minuten einwirken lassen.
Beinulkus	
Nur Erwachsene Mechanische Reinigung/Wundausschneidung	Ca. 1 – 2 g/10 cm^2 bis zu 10 g auf das/die Beingeschwür(e)[3),5)] Einwirkzeit: 30 bis 60 Minuten

1) Nach einer längeren Einwirkzeit lässt die Anästhesie nach.
2) Auf der weiblichen Genitalhaut führt ANESDERM® allein bei 60 bis 90 Minuten Einwirkzeit zu keiner ausreichenden Anästhesie für eine Thermokauterisation oder Diathermie von Genitalwarzen.
3) Die Plasmakonzentrationen bei Patienten, die eine Dosis von mehr als 10 g erhalten haben, wurden nicht dokumentiert (siehe auch Abschnitt 5.2).
4) Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg sollte die Maximaldosis von ANESDERM® auf der Genitalschleimhaut proportional gesenkt werden.
5) ANESDERM® wurde über einen Zeitraum von 1 – 2 Monaten bis zu 15-mal zur Behandlung von Beinulzera angewendet, ohne dass es zu einem Verlust der Wirksamkeit oder einer Zunahme der Anzahl oder Schwere von unerwünschten Ereignissen kam.

Tabelle 2 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 – 11 Jahren

Altersgruppe	Verfahren	Dosierung und Einwirkzeit
	Kleine Eingriffe, z. B. Nadeleinstich und chirurgische Behandlung lokaler Verletzungen	Ca. 1 g/10 cm^2 über 1 Stunde (Einzelheiten siehe unten)
Neugeborene und Säuglinge im Alter von 0 – 2 Monaten[1),2),3)]		Bis zu 1 g und 10 cm^2 über eine Stunde[4)]
Säuglinge im Alter von 3 – 11 Monaten[2)]		Bis zu 2 g und 20 cm^2 über eine Stunde[5)]
Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 – 5 Jahren		Bis zu 10 g und 100 cm^2 über 1 – 5 Stunden[6)]
Kinder im Alter von 6 – 11 Jahren		Bis zu 20 g und 200 cm^2 über 1 – 5 Stunden[6)]
Kinder mit atopischer Dermatitis	Vor der Kürettage von Mollusken	Einwirkzeit: 30 Minuten

1) Bei reifen Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten sollte innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden lediglich eine einzige Dosis angewendet werden. Bei Kindern ab 3 Monaten können innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden maximal 2 Dosen im Abstand von mindestens 12 Stunden appliziert werden, siehe die Abschnitte 4.4 und 4.8.
2) Aufgrund von Sicherheitsbedenken darf ANESDERM® bei Säuglingen bis zum Alter von 12 Monaten, die mit Methämoglobin-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, nicht angewendet werden, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
3) Aufgrund von Sicherheitsbedenken darf ANESDERM® bei einem Gestationsalter von weniger als 37 Wochen nicht angewendet werden, siehe Abschnitt 4.4.
4) Eine Einwirkzeit > 1 Stunde ist nicht dokumentiert.
5) Nach einer Einwirkzeit von bis zu 4 Stunden auf 16 cm^2 wurde kein signifikanter Anstieg der Methämoglobinkonzentration beobachtet.
6) Nach einer längeren Einwirkzeit lässt die Anästhesie nach.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosissenkung erforderlich.

Art der Anwendung
Anwendung auf der Haut.

Die Schutzmembran der Tube kann mit Hilfe des Schraubverschlusses durchbohrt werden.

Ein Gramm ANESDERM® Creme aus der 30-g-Tube entspricht einer Länge von ca. 3,5 cm ausgedrückter Creme. Wenn zur Verhinderung einer Überdosierung ein hohes Maß an Dosiergenauigkeit erforderlich ist (wenn beispielsweise bei Neugeborenen Dosen nahe der Höchstdosis angewendet werden sollen oder innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden unter Umständen zwei Applikationen erforderlich werden), dann kann das Auftragen mit einer Spritze erfolgen, wobei 1 ml = 1 g entspricht.

ANESDERM® wird auf der Haut einschließlich der Haut im Genitalbereich in dicker Schicht aufgetragen und mit einem Okklusivverband abgedeckt. Zum Auftragen auf größere Hautflächen, z. B. bei einer Spalthauttransplantation, sollte über dem Okklusivverband eine elastische Binde angebracht werden, um eine gleichmäßige Verteilung der Creme zu erreichen und den Bereich zu schützen. Im Falle einer atopischen Dermatitis sollte die Einwirkzeit reduziert werden.

Bei Eingriffen in Verbindung mit der Genitalschleimhaut ist kein Okklusivverband erforderlich. Mit dem Eingriff sollte unmittelbar nach Entfernen der Creme begonnen werden.

Bei Eingriffen in Verbindung mit einem Beinulkus wird ANESDERM® in dicker Schicht aufgetragen und mit einem Okklusivverband abgedeckt. Mit der Reinigung sollte unmittelbar nach Entfernen der Creme begonnen werden.

Die ANESDERM®-Tube darf bei Beinulzera nur ein einziges Mal angewendet werden. Die Tube ist mit eventuell darin befindlichen Cremeresten nach jeder Behandlung eines Patienten zu entsorgen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, angeborener oder idiopathischer Methämoglobinämie sind empfindlicher gegenüber wirkstoffbedingten Anzeichen einer Methämoglobinämie. Bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ist das Antidot Methylenblau zur Senkung der Methämoglobinkonzentration unwirksam und kann selbst Hämoglobin oxidieren, weshalb eine Therapie mit Methylenblau nicht gegeben werden kann.

Da zur Resorption der Wirkstoffe keine ausreichenden Daten vorliegen, darf ANESDERM® nicht auf offene Wunden aufgetragen werden (ausgenommen Beinulzera).

Aufgrund der potentiell verstärkten Resorption auf frisch rasierter Haut ist es wichtig, die Empfehlungen für Dosierung, Fläche und Einwirkzeit einzuhalten (siehe Abschnitt 4.2).

ANESDERM® ist bei Patienten mit atopischer Dermatitis mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Eine kürzere Einwirkzeit (15 – 30 Minuten) kann ausreichend sein (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit atopischer Dermatitis können Einwirkzeiten von mehr als 30 Minuten zu einer erhöhten Inzidenz lokaler Gefäßreaktionen, insbesondere Rötungen am Applikationsort, in manchen Fällen Petechie und Purpura, führen (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Entfernung von Dellwarzen (Mollusken) bei Kindern mit atopischer Dermatitis wird eine Einwirkzeit von 30 Minuten empfohlen.

Bei augennaher Anwendung von ANESDERM® ist besondere Vorsicht geboten, da es zu Augenreizungen und Verätzungen der Augen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem kann der Verlust der Augenschutzreflexe zu Reizungen und potenziellen Abschürfungen der Hornhaut führen. Bei Augenkontakt muss das Auge sofort mit Wasser oder Natriumchloridlösung gespült und bis zur Wiederherstellung der Reflexe geschützt werden.
Bei der Anwendung von ANESDERM® bei Kindern ist es unabhängig von der Anwendungsstelle wichtig, das Kind genau zu beobachten, um zu verhindern, dass es sich ANESDERM® selbst in die Augen verabreicht.

ANESDERM® darf nicht auf ein beschädigtes Trommelfell aufgetragen werden. In tierexperimentellen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass ANESDERM® beim Einträufeln in das Mittelohr ototoxisch wirkt. Allerdings kam es bei Tieren mit intaktem Trommelfell zu keiner Schädigung, wenn ANESDERM® mit dem äußeren Gehörgang in Kontakt gebracht wurde.

Mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) behandelte Patienten sind engmaschig zu überwachen (gegebenenfalls mit EKG-Kontrollen), da die kardialen Wirkungen additiv sein können.

In Konzentrationen über 0,5 bis 2 % besitzen Lidocain und Prilocain bakterizide und antivirale Eigenschaften. Daher sollten die Ergebnisse einer intrakutanen Injektion von Lebendimpfstoffen kontrolliert werden, obwohl eine klinische Studie darauf hinweist, dass die Impfantwort, beurteilt anhand lokaler Quaddelbildung, nicht beeinträchtigt ist, wenn ANESDERM® vor einer BCG-Impfung angewendet wird.

Der Gehalt an Macrogolglycerolhydroxystearat (ethoxyliertes Rizinusöl, Ph. Eur.) kann, insbesondere bei Kleinkindern unter 3 Jahren, Hautreizungen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche
Studien konnten die Wirksamkeit von ANESDERM® bei Neugeborenen bei Lanzettenstich in die Ferse nicht nachweisen.

Bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten wird im Allgemeinen bis zu 12 Stunden nach einer Applikation von ANESDERM® innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs ein vorübergehender und klinisch nicht relevanter Anstieg der Methämoglobinkonzentration beobachtet.

Wenn die empfohlene Dosis überschritten wird, sollte der Patient auf systemische Nebenwirkungen infolge einer Methämoglobinämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

ANESDERM® darf nicht angewendet werden:
- bei Neugeborenen/Säuglingen bis zu 12 Monaten, die gleichzeitig mit Methämoglobin-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden.
- bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 37 Wochen, da bei diesen das Risiko erhöhter Methämoglobinkonzentrationen besteht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von ANESDERM® auf der Haut im Genitalbereich und der Genitalschleimhaut von Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Die vorliegenden Daten zu Kindern und Jugendlichen zeigen keine ausreichende Wirksamkeit für die Beschneidung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prilocain kann in hohen Dosen insbesondere in Verbindung mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonamide, Nitrofurantoin, Phenytoin, Phenobarbital) zu einem Anstieg der Methämoglobinkonzentration im Plasma führen. Diese Liste ist nicht vollständig.

Bei Anwendung hoher Dosen von ANESDERM® ist das Risiko einer zusätzlichen systemischen Toxizität bei Patienten zu beachten, die andere Lokalanästhetika erhalten oder mit diesen strukturell verwandte Arzneimittel, da die toxischen Wirkungen additiv sind.

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Lidocain/Prilocain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt; es ist jedoch Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Clearance von Lidocain verringern (z. B. Cimetidin oder Betablocker) können potentiell zu toxischen Plasmakonzentrationen führen, wenn Lidocain über einen längeren Zeitraum wiederholt in hohen Dosen verabreicht wird.

Kinder und Jugendliche
Spezifische Wechselwirkungsstudien bei Kindern wurden nicht durchgeführt. Die Wechselwirkungen sind denen von Erwachsenen wahrscheinlich ähnlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl die systemische Resorption bei oberflächlicher Applikation nur gering ist, sollte die Anwendung von ANESDERM® bei schwangeren Frauen mit Vorsicht erfolgen, da keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von ANESDERM® bei schwangeren Frauen vorliegen. Tierexperimentelle Studien ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Nach subkutaner/intramuskulärer Gabe hoher Dosen von Lidocain oder Prilocain, die weit über die Exposition bei oberflächlicher Applikation hinausgingen, wurde Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Lidocain und Prilocain sind plazentagängig und können von den fetalen Geweben aufgenommen werden. Es kann angenommen werden, dass Lidocain und Prilocain bei einer großen Anzahl von schwangeren und gebärfähigen Frauen angewendet wurden. Bisher wurden keine spezifischen Störungen des reproduktiven Prozesses wie z. B. ein vermehrtes Auftreten von Missbildungen oder andere direkt oder indirekt gesundheitsschädlichen Wirkungen auf das ungeborene Kind berichtet.

Stillzeit

Lidocain und wahrscheinlich auch Prilocain gehen in die Muttermilch über, aber in so geringen Mengen, dass bei therapeutischen Dosen im Allgemeinen kein Risiko für das Kind besteht. ANESDERM® kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

ANESDERM® hat 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 berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) traten im Zusammenhang mit Erkrankungen an der Verabreichungsstelle (vorübergehende lokale Reaktionen an der Applikationsstelle) auf und wurden häufig berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Inzidenzen der mit einer ANESDERM®-Therapie verbundenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die Angaben in der Tabelle beruhen auf unerwünschten Ereignissen, die bei klinischen Studien und/oder der Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist gemäß MedDRA-Systemorganklasse und der Ebene der bevorzugten Bezeichnung 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)]	
Augenerkrankungen			Hornhautreizung[1)]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Purpura[1)] oder Petechie[1)] (insbesondere nach längerer Einwirkzeit bei Kindern mit atopischer Dermatitis oder Mollusca contagiosa)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brennen[2),3)] Juckreiz am Applikationsort[2),3)] Erytheme am Applikationsort[1),2),3)] Ödem am Applikationsort[1),2),3)] Wärmegefühl am Applikationsort[2),3)] Blässe am Applikationsort[1),2),3)]	Brennen[1)] Reizung am Applikationsort[3)] Juckreiz am Applikationsort[1)] Parästhesie am Applikationsort[2)] wie z. B. Kribbeln Wärmegefühl am Applikationsort[1)]		
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen				Verätzungen der Augen (siehe Abschnitt 4.4)

[1)] Haut
[2)] Genitalschleimhaut
[3)] Beinulkus

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen in den einzelnen Systemorganklassen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln denen bei Erwachsenen, außer für Methämoglobinämie, die bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten häufiger beobachtet wird, oftmals in Verbindung 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

In seltenen Fällen wurde über eine klinisch relevante Methämoglobinämie berichtet. Insbesondere bei empfindlichen Personen (siehe Abschnitt 4.4), bei zu häufiger Dosisgabe bei Neugeborenen und Säuglingen unter 12 Monaten (siehe Abschnitt 4.2) und im Zusammenwirken mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonamiden, Nitrofurantoin, Phenytoin und Phenobarbital) kann Prilocain in hohen Dosen einen Anstieg der Methämoglobinkonzentration hervorrufen. Es ist zu berücksichtigen, dass Pulsoximeterwerte bei einer erhöhten Methämoglobinfraktion die tatsächliche Sauerstoffsättigung überschätzen können. In Fällen einer vermuteten Methämoglobinämie kann es daher von Vorteil sein, die Sauerstoffsättigung mittels CO-Oximetrie zu überwachen.

Eine klinisch signifikante Methämoglobinämie sollte durch langsame intravenöse Injektion von Methylenblau behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Sollte es zu anderen Symptomen einer systemischen Toxizität kommen, ist mit ähnlichen Anzeichen wie nach der Anwendung von Lokalanästhetika mit anderen Anwendungsarten zu rechnen. Die Toxizität der Lokalanästhetika manifestiert sich durch Symptome einer Erregung des Nervensystems und in schweren Fällen durch eine zentralnervöse und kardiovaskuläre Depression. Schwere neurologische Symptome (Konvulsionen, ZNS-Depression) müssen symptomatisch durch Unterstützung der Atmung und Gabe von Antikonvulsiva behandelt werden; Kreislaufsymptome werden gemäß den Richtlinien für die Wiederbelebung behandelt.

Da die Resorption durch die intakte Haut langsam erfolgt, ist ein Patient mit Anzeichen einer Toxizität nach erfolgter Notfallbehandlung mehrere Stunden zu beobachten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika; Amide;
ATC-Code: N01BB20

Wirkmechanismus
ANESDERM® bewirkt durch Freisetzen von Lidocain und Prilocain in die Epidermis und Dermis und in die Nähe von Schmerzrezeptoren und Nervenendigungen der Haut eine Anästhesie der Haut.

Lidocain und Prilocain sind Lokalanästhetika vom Amidtyp. Beide stabilisieren die Membran von Nervenzellen, indem sie die für die Auslösung und Weiterleitung von Nervenimpulsen erforderlichen Ionenströme hemmen, wodurch eine lokale Anästhesie entsteht. Die Qualität der Anästhesie hängt von der Einwirkzeit und der Dosis ab.

Haut
ANESDERM® wird unter einem Okklusivverband auf die intakte Haut aufgebracht. Die Zeit, die notwendig ist, um eine zuverlässige Anästhesie der intakten Haut zu erreichen, beträgt in Abhängigkeit vom Eingriff 1 – 2 Stunden. Die lokale Narkosewirkung ist nach einer längeren Einwirkzeit von 1 – 2 Stunden in den meisten Körperbereichen verbessert, außer auf der Gesichtshaut und den männlichen Genitalien. Aufgrund der dünnen Gesichtshaut und der hohen Gewebedurchblutung wird die maximale lokale Narkosewirkung auf Stirn und Wangen nach 30 bis 60 Minuten erreicht. Auf ähnliche Weise wird die lokale Anästhesie der männlichen Genitalien nach 15 Minuten erreicht. Die Dauer der Anästhesie nach einer Einwirkzeit von ANESDERM® von 1 bis 2 Stunden beträgt mindestens 2 Stunden ab Entfernen des Verbands, außer im Gesicht, wo die Wirkdauer kürzer ist. ANESDERM® ist bei allen Pigmentschattierungen von heller bis dunkler Haut (Hauttypen I-VI) gleichermaßen wirksam und hat die gleiche Zeit bis zum Wirkeintritt.

In klinischen Studien mit ANESDERM® an intakter Haut wurden hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit (einschließlich Zeit bis zum Wirkeintritt der Anästhesie) keine Unterschiede zwischen älteren (65 – 96 Jahre) und jüngeren Patienten beobachtet.

ANESDERM® ruft auf der behandelten Fläche eine zweiphasige Gefäßreaktion hervor, anfangs Vasokonstriktion, dann Vasodilatation (siehe Abschnitt 4.8). Unabhängig von der Gefäßreaktion erleichtert ANESDERM® den Nadeleinstich im Vergleich zu Placebo-Creme. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis tritt eine ähnliche, jedoch kurzzeitigere Gefäßreaktion auf, wobei nach 30 bis 60 Minuten Erytheme auftreten, was auf eine raschere Resorption durch die Haut hinweist (siehe Abschnitt 4.4). ANESDERM® kann eine vorübergehende Verdickung der Haut verursachen, die zum Teil durch die Hydrierung der Haut unter dem Okklusivverband bedingt ist. Die Hautverdickung klingt innerhalb von 15 Minuten an der Luft wieder ab.

Die Tiefe der Hautanästhesie nimmt mit der Einwirkzeit zu. Bei 90 % der Patienten ist die Anästhesie bei Trokarbiopsie (4 mm Durchmesser) bis zu einer Tiefe von 2 mm 60 Minuten und 3 mm 120 Minuten nach einer Anwendung von ANESDERM® ausreichend.

Bei der Anwendung von ANESDERM® vor einer Masern-Mumps-Röteln-Impfung, vor einer intramuskulären Diphtherie-Pertussis-Tetanus-Impfstoffgabe oder vor der Verabreichung von inaktivierten Poliovirus-, Haemophilus-influenzae-b- oder Hepatitis-B-Impfstoffen werden die mittleren Antikörpertiter, die Serokonversionsrate und der Anteil der Patienten, bei denen nach der Immunisierung schützende oder positive Antikörpertiter erreicht werden, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten nicht beeinflusst.

Genitalschleimhaut
Die Resorption durch die Genitalschleimhaut erfolgt rascher und setzt früher ein als auf der Haut.

5 – 10 Minuten nach einer Anwendung von ANESDERM® auf weiblicher Genitalschleimhaut betrug die durchschnittliche Dauer der effektiven Analgesie bei Anwendung eines Argonlaserstimulus, welcher scharfe und stechende Schmerzen verursacht, 15 – 20 Minuten (individuelle Schwankungen von 5 – 45 Minuten).

Beinulzera
Zuverlässige Anästhesie bei der Reinigung von Beinulzera wird bei den meisten Patienten mit einer Einwirkzeit von 30 Minuten erreicht. Eine Einwirkzeit von 60 Minuten kann die Anästhesie weiter verbessern. Das Reinigungsverfahren soll innerhalb von 10 Minuten nach Entfernen der Creme beginnen. Klinische Daten einer längeren Wartezeit sind nicht verfügbar. ANESDERM ® lindert die postoperativen Schmerzen für bis zu 4 Stunden nach der Wundausschneidung. Im Vergleich zur Wundausschneidung nach Anwendung einer Placebo-Creme verringert ANESDERM® die Anzahl von notwendigen Reinigungssitzungen, um ein sauberes Ulkus zu erzielen. Es wurden keine negativen Wirkungen auf die Ulkusheilung oder die Bakterienflora beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Klinische Studien mit mehr als 2.300 Kindern und Jugendlichen aller Altersklassen zeigten die Wirksamkeit bei Nadelschmerzen (Venenpunktion, Kanülierung, s. c. und i.m. Impfungen, Lumbalpunktion), Laserbehandlungen von Gefäßläsionen und Kürettage von Molluscum contagiosum. ANESDERM® linderte die Schmerzen von Nadeleinstichen und der Injektion von Impfstoffen. Die analgetische Wirksamkeit stieg bei normaler Haut zwischen 15 und 90 Minuten Einwirkzeit an, bei Gefäßläsionen zeigte eine Einwirkzeit von 90 Minuten jedoch keinen Nutzen gegenüber einer Einwirkzeit von 60 Minuten. Im Vergleich zu Placebo zeigte ANESDERM® bei der Kryotherapie gemeiner Warzen mit flüssigem Stickstoff keinen Nutzen. Es konnte keine ausreichende Wirksamkeit für Beschneidungen gezeigt werden.

Elf klinische Studien mit Neugeborenen und Säuglingen zeigten, dass die Methämoglobinkonzentrationen ca. 8 Stunden nach epikutaner Anwendung von ANESDERM® ihre Spitzenwerte erreichen, die bei der empfohlenen Dosierung klinisch aber unbedeutend sind und nach ca. 12 – 13 Stunden auf die Normalwerte zurückgehen. Die Methämoglobinbildung steht in Zusammenhang mit der kumulativen Menge des perkutan resorbierten Prilocains und kann daher bei längeren Einwirkzeiten von ANESDERM® zunehmen.

Bei der Anwendung von ANESDERM® vor einer Masern-Mumps-Röteln-Impfung, vor einer intramuskulären Diphtherie-Pertussis-Tetanus-Impfstoffgabe oder vor der Verabreichung von inaktivierten Poliovirus-, Haemophilus-influenzae-b- oder Hepatitis-B-Impfstoffen werden die mittleren Antikörpertiter, die Serokonversionsrate und der Anteil der Patienten, bei denen nach der Immunisierung schützende oder positive Antikörpertiter erreicht werden, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination
Die systemische Resorption von den in ANESDERM® enthaltenen Wirkstoffen Lidocain und Prilocain ist abhängig von der Dosis, der behandelten Hautfläche und der Einwirkzeit. Weitere Faktoren sind die Dicke der Haut (die je nach Körperstelle variiert) sowie andere Zustände wie Hauterkrankungen und Rasur. Nach der Anwendung auf einem Beinulkus können die Merkmale des Ulkus ebenfalls die Resorption beeinflussen. Die Plasmakonzentrationen von Prilocain sind nach einer Anwendung von ANESDERM® aufgrund des größeren Verteilungsvolumens und der schnelleren Clearance um 20 – 60 % niedriger als die von Lidocain. Lidocain und Prilocain werden hauptsächlich in der Leber abgebaut und die Stoffwechselprodukte werden über die Nieren ausgeschieden. Die Abbau- und Eliminationsgeschwindigkeiten der Lokalanästhetika nach topischer Anwen-

dung von ANESDERM® werden jedoch durch die Resorptionsgeschwindigkeit bestimmt. Deshalb hat eine verminderte Clearance (wie z. B. bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion) nach einmaliger Dosisgabe von ANESDERM® und nach wiederholter einmal täglicher Dosisgabe über einen kurzen Zeitraum (bis zu 10 Tage) begrenzte Wirkungen auf die systemischen Plasmakonzentrationen.

Bei einem Anstieg der Plasmakonzentration eines der Wirkstoffe von 5 auf 10 µg/ml treten zunehmend Symptome einer Toxizität des Lokalanästhetikums auf. Es kann 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 cm^2 für eine Dauer von 3 Stunden) wurden etwa 5 % der Wirkstoffe Lidocain und Prilocain resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen (Mittelwert 0,12 bzw. 0,07 µg/ml) wurden ca. 2 – 6 Stunden nach der Applikation erreicht.

Das Ausmaß der systemischen Resorption im Anschluss an die Anwendung im Gesicht (10 g/100 cm^2 für eine Dauer von 2 Stunden) betrug ungefähr 10 %. Maximale Plasmakonzentrationen (Mittelwert 0,16 bzw. 0,06 µg/ml) wurden ca. 1,5 – 3 Stunden nach der Applikation erreicht.

In Studien zur Spalthauttransplantation bei Erwachsenen führten Anwendungen auf einem Hautbereich von bis zu 1.500 cm^2 auf dem Oberschenkel oder Oberarm für eine Dauer von bis zu 7 Stunden und 40 Minuten zu maximalen Plasmakonzentrationen von nicht mehr als 1,1 µg Lidocain/ml und 0,2 µg Prilocain/ml.

Genitalschleimhaut
Nach 10-minütiger Einwirkzeit von 10 g ANESDERM® auf der Vaginalschleimhaut wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain (Mittelwert 0,18 µg/ml bzw. 0,15 µg/ml) innerhalb von 20 bis 45 Minuten erreicht.

Beinulkus
Nach einmaliger Anwendung von 5 bis 10 g ANESDERM® auf Beinulzera mit einer Größe von bis zu 64 cm^2 für eine Dauer von 30 Minuten wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain (0,05 – 0,25 µg/ml; ein individueller Wert von 0,84 µg/ml) und Prilocain (0,02 – 0,08 µg/ml) innerhalb von 1 – 2,5 Stunden erreicht.

Bei einer Einwirkzeit von 24 Stunden auf Beinulzera mit einer Größe von bis zu 50 – 100 cm^2 wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain (0,19 – 0,71 µg/ml) und Prilocain (0,06 – 0,28 µg/ml) für gewöhnlich innerhalb von 2 – 4 Stunden erreicht.

Bei wiederholter 30 – 60 Minuten langer Anwendung von 2 – 10 g ANESDERM® 3 – 7-mal die Woche und bis zu 15-mal in einem Monat auf Beinulzera mit einer Größe von bis zu 62 cm^2 trat keine ersichtliche Akkumulation von Lidocain und seinen Metaboliten Monoglycinexylidid und 2,6-Xylidin oder von Prilocain und seinem Metaboliten ortho-Toluidin im Plasma auf. Die maximalen beobachteten Plasmakonzentrationen von Lidocain, Monoglycinexylidid und 2,6-Xylidin betrugen 0,41, 0,03 bzw. 0,01 µg/ml. Die maximalen beobachteten Plasmakonzentrationen von Prilocain und ortho-Toluidin betrugen 0,08 µg/ml bzw. 0,01 µg/ml.

Tabelle 4
Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain in verschiedenen pädiatrischen Altersklassen von 0 Monaten bis 8 Jahren

Alter	Applizierte Menge der Creme	Einwirkzeit 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

Bei wiederholter 60 Minuten langer Anwendung von 10 g ANESDERM® einmal täglich an 10 aufeinander folgenden Tagen auf chronischen Beinulzera mit Größen zwischen 62 und 160 cm^2 betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration der Summe der Konzentrationen von Lidocain und Prilocain 0,6 µg/ml. Die Spitzenkonzentration ist unabhängig vom Alter des Patienten, aber signifikant ($p < 0,01$) mit der Größe des Ulkus verknüpft. Ein Anstieg der Ulkusfläche um 1 cm^2 führt zu einer um 7,2 ng/ml erhöhten C_{max} der Summe der Konzentration von Lidocain und Prilocain. Die Summe der maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain beträgt weniger als ein Drittel der mit toxischen Reaktionen verbundenen Konzentrationen, ohne ersichtliche Akkumulation über einen Zeitraum von 10 Tagen.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Die Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain sind sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten nach Applikation von ANESDERM® auf die intakte Haut sehr niedrig und liegen weit unter den potenziell toxischen Konzentrationen.

Kinder und Jugendliche
Die maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain, die nach Applikation von ANESDERM® bei Kindern und Jugendlichen in verschiedenen Altersklassen auftraten, lagen ebenfalls unter den potenziell toxischen Konzentrationen. Siehe Tabelle 4.

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 Herzkreislaufsystem. Wenn Lidocain und Prilocain zusammen gegeben wurden, zeigten sich lediglich additive toxische Effekte, aber keine Anzeichen von Synergie oder unerwarteter Toxizität. Für beide Wirkstoffe wurde eine geringe akute orale Toxizität gezeigt, womit eine breite Sicherheitsspanne gewährleistet ist, falls ANESDERM® versehentlich verschluckt wird. In Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten sich embryo- oder fetotoxische Wirkungen von Lidocain ab Dosen von 25 mg/kg s. c. beim Kaninchen und für Prilocain ab Dosen von 100 mg/kg i. m. bei der Ratte. Lidocain hat bei Dosen unterhalb des maternaltoxischen Bereichs bei der Ratte keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen. Eine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten durch Lidocain oder Prilocain wurde nicht beobachtet. Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Das Verhältnis der embryofetalen Dosis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,4 bis 1,3.

Die beiden Lokalanästhetika zeigten weder in *In-vitro*- noch in *In-vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität ein genotoxisches Potenzial. Aufgrund des Anwendungsgebiets und der Dauer der therapeutischen Anwendung der Wirkstoffe wurden mit Lidocain und Prilocain weder einzeln noch in Kombination Studien zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt.

Ein Metabolit von Lidocain, 2,6-Dimethylanilin, und ein Metabolit von Prilocain, σ-Toluidin, zeigten Hinweise auf eine genotoxische Aktivität. Diese Metaboliten zeigten in präklinischen toxikologischen Studien zur Bewertung der chronischen Exposition karzinogenes Potenzial. Risikobewertungen, die eine errechnete maximale humane Exposition bei intermittierender Anwendung von Lidocain und Prilocain mit der Exposition in präklinischen Studien vergleichen, zeigen eine breite Sicherheitsspanne für die klinische Anwendung.

Studien zur lokalen Verträglichkeit mit einer 1 : 1-Mischung (w/w) von Lidocain und Prilocain als Emulsion, Creme oder Gel wiesen darauf hin, dass diese Formulierungen auf intakter und geschädigter Haut sowie auf Schleimhäuten gut vertragen werden.

In einer Tierstudie wurde eine ausgeprägte Reizung nach einmaliger Anwendung einer 1 : 1-Mischung (w/w) von 50 mg/g Lidocain + Prilocain als Emulsion am Auge beobachtet. Dies ist die gleiche Konzentration an Lokalanästhetika und eine ähnliche Formulierung wie bei ANESDERM®. Diese Augenreaktion kann durch den hohen pH-Wert der Emulsionsformulierung (ca. 9) beeinflusst worden sein, ist wahrscheinlich aber

teilweise auch ein Resultat des Reizungspotenzials der Lokalanästhetika selbst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Carbomer 980,
- Macrogolglycerolhydroxystearat 40 (ethoxyliertes Rizinusöl)
- Natriumhydroxid-Lösung 10 %,
- Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch: 1 Monat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Epoxid-Phenolharz beschichtete und einem Schraubverschluss aus Polypropylen verschlossene Aluminium-Tube;
Packungen mit:
1 Tube zu 5 g sowie 2 Pflastern
5 Tuben zu 5 g sowie 10 Pflastern
1 Tube zu 30 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Personen, die die Creme häufig auftragen oder entfernen, sollten sicherstellen, dass ein Kontakt vermieden wird, um die Entwicklung einer Überempfindlichkeit zu verhindern.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pierre Fabre Médicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

75572.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19.10.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt