

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Emla®
Creme

Lidocain und Prilocain

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Creme enthält:
25 mg Lidocain
25 mg Prilocain

Sonstiger Bestandteil:
Poly(oxyethylen)-54-hydriertes-rizinusöl

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. Darreichungsform

Creme

Emla ist eine Öl-in-Wasser-Emulsion, bei der die Ölphase aus einer eutektischen Mischung der basischen Formen von Lidocain und Prilocain im Verhältnis 1 : 1 besteht.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Lokalanästhesie vor mechanischer Wundreinigung von Ulcus cruris (Geschwüre der Beine).

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Lokalanästhesie der Haut im Zusammenhang mit der Einführung von i.v.-Kathetern, Blutentnahme und chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche (siehe 4.2 „Anwendung auf der Haut“ bzw. „Anwendung auf der genitalen Haut“).

Lokalanästhesie der genitalen Schleimhaut bei kleineren chirurgischen Eingriffen an der Schleimhautoberfläche.

Zur Unterstützung der lokalen Infiltrationsanästhesie genitaler Schleimhäute.

Kinder

Neugeborene von 0 bis 2 Monaten, Säuglinge von 3 bis 11 Monaten und Kinder von 1 bis 11 Jahren

Lokalanästhesie der Haut im Zusammenhang mit der Einführung von i.v.-Kathetern, Blutentnahme und chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche (siehe 4.2 „Anwendung auf der Haut“).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Zeit zwischen Auftragen und Entfernen der Creme wird im Folgenden als Einwirkdauer bezeichnet.

1 g Emla entspricht bei der 30-g-Tube etwa einer Länge von 3,5 cm herausgepresster Creme.

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

Anwendung auf der Haut

Eine dicke Cremeschicht wird auf die zu behandelnden Hautareale aufgetragen.

Emla muss unter Okklusion angewendet werden. (Den Tuben zu 5 g liegt hierzu Tegaderm™ als Okklusivverband bei.) Vor dem Eingriff sind die üblichen Desinfektionsmaßnahmen zu beachten und der Verband und die Creme von der Haut zu entfernen. Nach Entfernen des Verbandes und der Creme beträgt die Anästhesiedauer mindestens noch eine Stunde.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Etwa 1,5 g Creme auf 10 cm² Hautareal auftragen.

Zur Venenpunktion werden etwa 2 g Creme (ca. die Hälfte einer 5-g-Tube) empfohlen.

Die minimale Einwirkdauer beträgt 1 Stunde, die maximale 5 Stunden.

Bei einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.

Bei großflächigeren chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche im Rahmen eines Klinikaufenthaltes, z. B. bei Spalthauttransplantationen, werden etwa 1,5–2 g Creme auf 10 cm² Hautareal aufgetragen. Die Einwirkdauer beträgt 2 bis 5 Stunden.

Bei einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.

Zum großflächigen Auftragen auf frisch rasierter Haut, z. B. zur Laser-Haarentfernung (Selbstauftragen durch den Patienten), beträgt die Maximaldosis 60 g auf maximal 600 cm² Hautareal. Die minimale Einwirkdauer beträgt 1 Stunde, die maximale 5 Stunden. Bei einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.

Kinder

Kinder von 6 bis 11 Jahren und Kleinkinder von 1 bis 5 Jahren:

Etwa 1 g Creme auf 10 cm² Hautareal auftragen. Zur Venenpunktion wird die gleiche Dosis empfohlen. Die minimale Einwirkdauer beträgt 1 Stunde, die maximale 5 Stunden. Bei einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.

Vor der Kürettage von Dellwarzen bei Kindern mit atopischer Dermatitis wird eine Einwirkdauer von 30 Minuten empfohlen (siehe auch 4.4).

Neugeborene von 0 bis 2 Monaten und Säuglinge zwischen 3 und 11 Monaten:

Etwa 0,5 g auf 5 cm² Hautareal auftragen. Zur Venenpunktion wird die gleiche Dosis empfohlen. Die Einwirkdauer beträgt 1 Stunde. Bei Säuglingen zwischen 3 und 11 Monaten sollte die Creme nicht länger als 4 Stunden, bei Neugeborenen und Säuglingen bis 2 Monate nicht länger als 1 Stunde auf der Haut verbleiben. Nach Applikation der maximalen Dosierung sollte bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten vor einer wiederholten Anwendung ein Zeitintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Für Hinweise zu Frühgeborenen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, sowie zur gleichzeitigen Anwendung von Emla zusammen mit Methämoglobinbildnern bei Säuglingen bis zu 12 Monaten siehe Kapitel 4.4.

Die Auswirkungen einer Einwirkdauer von über 1 Stunde wurden bei Säuglingen bis 2 Monate nicht untersucht. Nach einer Ein-

wirkdauer von bis zu vier Stunden auf 16 cm² wurde bei Säuglingen zwischen 3 und 11 Monaten kein klinisch signifikanter Anstieg der Methämoglobinspiegel im Plasma beobachtet.

Im Folgenden wird angegeben, welche maximale Dosis nicht überschritten werden sollte und wie groß die zu behandelnden Hautareale maximal sein sollten:

- Kinder von 6 bis 11 Jahren:
Bis zu 20 g Creme, bis zu 200 cm² Hautareal
- Kleinkinder von 1 bis 5 Jahren:
Bis zu 10 g Creme, bis zu 100 cm² Hautareal
- Säuglinge von 3 bis 11 Monaten:
Bis zu 2 g Creme, bis zu 20 cm² Hautareal
- Säuglinge von 0 bis 2 Monaten:
Bis zu 1 g Creme, bis zu 10 cm² Hautareal

Anwendung vor mechanischer Wundreinigung eines Ulcus cruris

Erwachsene

Vor der mechanischen Wundreinigung eines Ulcus cruris wird beim Erwachsenen eine dicke Schicht Creme auf die zu reinigende Fläche aufgetragen und mit einem Okklusivverband geeigneter Größe bedeckt. Es werden etwa 1–2 g Creme/10 cm² bis zu maximal 10 g Creme verwendet. Die Plasmakonzentrationen wurden bei Patienten, die mit Dosen >10 g Creme behandelt wurden, nicht ermittelt.

Die Einwirkdauer beträgt 30 bis 60 Minuten.

Hierdurch wird bei den meisten Patienten eine zuverlässige Anästhesie erreicht.

Nach Entfernen des Verbandes sollte sofort mit der Wundreinigung begonnen werden.

Emla wurde für die mechanische Wundreinigung bis zu 15-mal über 1 bis 2 Monate eingesetzt, ohne dass ein Wirkungsverlust, ein vermehrtes Auftreten oder ein besonderer Schweregrad von Nebenwirkungen beobachtet werden konnte. Dennoch sollte Emla zur Lokalanästhesie vor einer mechanischen Wundreinigung nicht mehr als 10-mal eingesetzt werden.

Anwendung auf der genitalen Schleimhaut

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Bei chirurgischer Behandlung lokaler Läsionen wie z. B. Entfernung genitaler Warzen (Condylomata acuminata) und vor Injektion von Lokalanästhetika etwa 5–10 g Creme auf das betroffene Schleimhautareal auftragen. Die Einwirkdauer beträgt 5 bis 10 Minuten. Nach einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.

Bei Zervikalkürettage 10 g Creme auf das seitliche Scheidengewölbe auftragen. Die Einwirkdauer beträgt 10 Minuten.

Nach Ende der vorgeschriebenen Einwirkdauer ist sofort mit der Behandlung zu beginnen. Ein Okklusivverband ist nicht notwendig.

Anwendung auf der genitalen Haut

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Genitalhaut bei Männern: Vor der Injektion von Lokalanästhetika eine dicke Schicht Emla Creme auf das zu behandelnde

Hautareal auftragen. Es wird etwa 1 g Creme/10 cm² verwendet. Die Einwirkdauer beträgt 15 min unter einem Okklusivverband.

Genitalhaut bei Frauen: Vor der Injektion von Lokalanästhetika eine dicke Schicht Emla Creme auf das zu behandelnde Hautareal auftragen. Es werden etwa 1–2 g Creme/10 cm² verwendet. Die Einwirkdauer beträgt 60 min unter einem Okklusivverband.

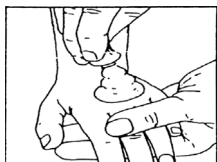
Hinweis:

Beim Thermokautern oder bei der Diathermie von Genitalwarzen wurde auf der weiblichen genitalen Haut bei einer Einwirkdauer von 60 bis 90 Minuten von Emla Creme alleine keine zuverlässige Anästhesie erreicht.

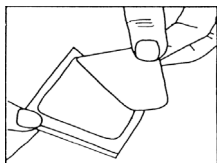
Anwendungshinweise:

1. Genügend Creme auf die Behandlungsstelle auftragen.

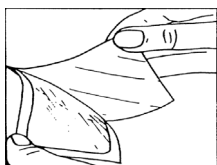
Beim Ulcus cruris sind nicht verbrauchte Cremereste nach dem Auftragen auf das Geschwür zu verwerfen.



2. Bei Verwendung von Tegaderm™ die mittlere Abziehfolie von einem der beiliegenden Okklusivverbände entfernen.



3. Beschriftete Unterseite des Verbandes abziehen.

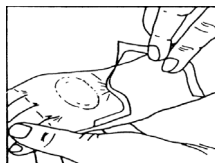


4. Die in dicker Schicht aufgetragene Creme mit Tegaderm™ oder einem anderen Okklusivverband abdecken.



5. Bei Verwendung von Tegaderm™ den Papierrahmen abziehen. Ecken des Verbandes sorgfältig andrücken. Emla muss wenigstens 1 Stunde vor Beginn der vorgesehenen Maßnahme appliziert werden. Bei Belassen des Verbandes bleibt die Wirkung einige Stunden bestehen. Zur Lokalanästhesie vor der mechanischen Wundreinigung eines Ulcus cruris

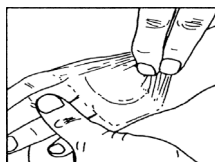
wird Emla 30 bis 60 Minuten vor Beginn des Eingriffes aufgetragen.



6. Okklusivverband wegnehmen, die Creme abwaschen und den Patienten für die vorgesehene Maßnahme vorbereiten.

Die Dauer der effektiven Hautanästhesie beträgt ca. 1 Stunde nach Entfernen des Okklusivverbandes.

Mit der mechanischen Wundreinigung eines Ulcus cruris muss sofort nach Entfernen des Verbandes begonnen werden.



4.3 Gegenanzeigen

Emla darf bei Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Amidtyp, wie z.B. Lidocain und Prilocain (selten) oder einem der sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden.

Außerdem darf Emla vor einem Trommelfellschnitt (Parazentese) bei akuter Mittelohrentzündung oder vor anderen operativen Eingriffen im Gehörgang oder Innenohr nicht im Ohr angewendet werden, da eine Schädigung des Innenohres nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Emla sollte nicht angewendet werden:

- auf offenen Wunden außer zur Vorbereitung der Reinigung eines Ulcus cruris, da zu wenig Daten zur Resorption vorliegen,
- bei Patienten mit angeborener oder erworbener Methämoglobinämie oder bei Patienten mit einem Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel, da hier eine erhöhte Gefahr einer Arzneimittel-induzierten Methämoglobinämie besteht.

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

Lidocain und Prilocain werden in der Leber metabolisiert und sollten daher bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei wiederholter Verabreichung kann eine Verminderung der Dosierung zur Anpassung an die verzögerte Ausscheidung erforderlich werden.

Wird Emla bei Patienten mit atopischer Dermatitis angewendet, ist Vorsicht geboten, da aufgrund der vorgeschädigten Haut eine kürzere Einwirkdauer der Creme von ca.

15–30 Minuten ausreichend sein kann. 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 auch 4.8).

Die Anwendung der Creme in der Umgebung des Auges sollte nur mit besonderer Vorsicht erfolgen, da Emla die Augen reizt (siehe 5.3). Außerdem kann das Fehlen schützender Lidreflexe zu Hornhautirritationen und möglicherweise zu Hornhautabschürfungen führen. Bei einem Augenkontakt wird empfohlen, das Auge sofort mit viel lauwarmem Wasser oder isotonischer Kochsalzlösung zu spülen und es zu schützen, bis das Empfindungsvermögen bzw. das Sehvermögen wiederhergestellt ist.

Tests an Versuchstieren haben gezeigt, dass Emla beim Einbringen in das Mittelohr eine ototoxische Wirkung hat. Es zeigte sich jedoch, dass bei Tieren mit intaktem Trommelfell kein Schaden auftrat, wenn Emla in den äußeren Gehörgang gebracht wurde.

Lidocain und Prilocain haben in Konzentrationen über 0,5 bis 2% bakterizide und antivirale Eigenschaften. Aus diesem Grund und obwohl eine klinische Studie darauf hinweist, dass die Immunantwort nicht beeinflusst wird, wenn man Emla vor einer BCG (Bacille-Calmette-Guérin)-Impfung (Tuberkuloseimpfung) verwendet, sollte die Wirkung nach intrakutaner Injektion von Lebendimpfstoffen überwacht werden. Nicht-Lebendimpfstoffe werden in ihrer Wirksamkeit nicht gemindert.

Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III behandelt werden (z.B. Amiodaron) sollten unter strenger Beobachtung (gegebenenfalls mit EKG-Überwachung) stehen, da sich hier die kardialen Effekte addieren können.

Poly(oxyethylen)-54-hydriertes-rizinusöl kann Hautreizungen hervorrufen.

Kinder

Emla sollte nicht angewendet werden:

- bei Frühgeborenen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden und
- bei Säuglingen bis zu 12 Monaten und einer gleichzeitigen Behandlung mit Methämoglobinbildnern (z.B. Sulfonamide) bis zum Vorliegen weiterer klinischer Daten (siehe 4.5).
- bei Kindern unter 12 Jahren auf der genitalen Schleimhaut bis zum Vorliegen ausreichender Daten zur Resorption.

Bei Neugeborenen und Säuglingen jünger als 3 Monate wurde bis zu 12 Stunden nach der Applikation von Emla ein vorübergehender, klinisch nicht signifikanter Anstieg der Methämoglobinspiegel beobachtet.

Vor der Kürettage von Dellwarzen bei Kindern mit atopischer Dermatitis wird eine Einwirkdauer von 30 Minuten empfohlen (siehe auch Hinweise oben).

Die Wirksamkeit von Emla bei der Blutentnahme an der Ferse von Neugeborenen konnte durch Studien nicht belegt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Emla kann die methämoglobinbildende Wirkung von Arzneimitteln, die als Methämoglobinbildner bekannt sind (z. B. Sulfonamide, Nitroglycerin, Metoclopramid, Phenytoin, Dapson), verstärken. Eine gleichzeitige Anwendung von Emla und diesen Arzneimitteln sollte daher vermieden werden; dies gilt insbesondere für Säuglinge bis zu 12 Monaten. Auch die methämoglobinbildende Wirkung von Substanzen, die in Lebensmitteln enthalten sind (z. B. Nitrite und Nitrate), kann durch die gleichzeitige Anwendung von Emla eventuell verstärkt werden.

Bei Verabreichung hoher Dosen (gleichzeitiger Behandlung mehrerer Hautgebiete) von Emla und zusätzlicher Gabe von Lidocain und/oder Prilocain in einer anderen Anwendungsform, anderen Lokalanästhetika oder strukturverwandten Substanzen (z. B. Klasse I-Antiarrhythmika wie Tocainid und Mexiletin) muss eine Verstärkung der systemischen Toxizität mit berücksichtigt werden, da sich die toxischen Effekte addieren können.

Spezielle Studien über Wechselwirkungen von Lidocain mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, es ist aber trotzdem Vorsicht geboten (siehe 4.4).

Arzneimittel, die die Clearance von Lidocain herabsetzen (wie z. B. Cimetidin oder Beta-blocker), können dann potenziell toxische Plasmakonzentrationen hervorrufen, wenn Lidocain wiederholt in hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum angewendet wird. Daher sollten derartige Wechselwirkungen klinisch nicht relevant sein, wenn Lidocainhaltige Arzneimittel wie Emla kurzfristig in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Emla bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen jedoch keine direkten oder indirekten negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryofetale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung erwarten. Eine Reproduktionstoxizität wurde in tierexperimentellen Studien nur bei subkutaner/intramuskulärer Gabe hoher Dosen Lidocain oder Prilocain gezeigt (siehe 5.3).

Sowohl bei Tieren als auch bei Menschen passieren Lidocain und Prilocain die Plazenta und können von fetalen Membranen 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 bei der Anwendung während der Schwangerschaft keine schädlichen Wirkungen beobachtet, weder ein verstärktes Auftreten von Missbildungen noch andere schädigende Wirkungen auf den Fetus. Obwohl bei dermalen Anwendung nur von einer geringen systemischen Resorption ausgegangen werden kann, sollte man bei

der Anwendung von Emla bei Schwangeren vorsichtig sein.

Stillzeit

Lidocain und höchstwahrscheinlich auch Prilocain gehen in die Muttermilch über. Bei einer therapeutischen Dosis erfolgt dies aber in so kleinen Mengen, dass das Risiko von Nebenwirkungen beim gestillten Kind wegen der niedrigen systemischen Resorption als gering erachtet wird. Ein Kontakt des Säuglings mit den behandelten Hautstellen sollte vermieden werden.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten (siehe 5.3).

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

Emla hat bei Anwendung in den empfohlenen Dosen keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Anwendung auf der intakten Haut *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

Häufig: vorübergehende lokale Reaktionen in dem behandelten Hautareal, wie z. B. Blässe, Rötung und Ödeme

Gelegentlich: Hautreaktionen (anfängliches leichtes Brennen, Jucken oder Wärmegefühl in dem behandelten Hautareal)

Selten: einzelne lokale (petechiale und purpurale) Läsionen in dem behandelten Hautareal, besonders nach längerer Behandlung von Kindern mit atopischer Dermatitis oder mit Molluscum contagiosum

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Methämoglobinämie; Irritation der Hornhaut nach versehentlichem Augenkontakt; allergische Reaktionen (in schwersten Fällen bis zum anaphylaktischen Schock)

Anwendung auf der genitalen Schleimhaut *Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: vorübergehende lokale Reaktionen, wie z. B. Blässe, Rötungen und Ödeme; Hautreaktionen (anfängliches normales leichtes Brennen, Jucken oder Wärmegefühl in dem behandelten Hautareal)

Gelegentlich: lokale Missempfindungen, wie z. B. Kribbeln am Applikationsort

Selten: allergische Reaktionen (in schwersten Fällen bis zum anaphylaktischen Schock)

Anwendung vor mechanischer Wundreinigung eines Ulcus cruris

Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: vorübergehende lokale Reaktionen, wie z. B. Blässe, Rötungen oder Ödeme; Hautreaktionen (anfängliches normales leichtes Brennen, Jucken oder Wärmegefühl in dem behandelten Hautareal)

Gelegentlich: Hautirritationen am Applikationsort

Selten: allergische Reaktionen (in schwersten Fällen bis zum anaphylaktischen Schock)

Die lokalen Reaktionen, wie z. B. Blässe oder Rötungen, die häufiger auftreten, resultieren aus dem direkten Effekt der Lokalanästhetika auf die Blutgefäße und sind normalerweise nur vorübergehend und verlaufen mild. Ödeme, die ebenfalls in diesem Zusammenhang häufiger auftreten, werden durch die dichte Abdeckung der Haut mittels des Okklusivverbandes hervorgerufen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Bei der Anwendung von Emla auf der intakten Haut sind aufgrund der geringen Resorptionsmengen an Lidocain und Prilocain in den systemischen Kreislauf Zwischenfälle erster Art nicht zu erwarten.

Es wurden selten Fälle von klinisch relevanter Methämoglobinämie berichtet. Prilocain kann, in hohen Dosen und vor allem zusammen mit anderen Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonamide), eine Erhöhung des Methämoglobinspiegels verursachen. Bei klinisch relevanter Methämoglobinämie sollte Toluidinblaulösung langsam intravenös verabreicht werden.

Sollten andere Zeichen von systemischer Toxizität zu beobachten sein, ist zu erwarten, dass die Symptome mit denen vergleichbar sind, wie sie von anderen Lokalanästhetika beschrieben sind. In diesem Fall soll der Patient aufgrund der langsamen Resorption der Wirkstoffe in den Kreislauf für einige Stunden unter Beobachtung gehalten werden. In leichten Fällen können Unruhe und Tremor und in schweren Fällen zentralnervöse und kardiovaskuläre Störungen auftreten. Schwere neurologische Reaktionen (z. B. Krämpfe und zentralnervöse Störungen)

gen) werden symptomatisch mit Sauerstoffbeatmung und Gabe von Antikonvulsiva behandelt. Störungen der Kreislauffunktion werden entsprechend den empfohlenen Maßnahmen zur Wiederbelebung behandelt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Amidtyp

ATC-Code: N01B B20

Emla ist ein Lokalanästhetikum, das nach Applikation auf die Haut (unter Okklusivverband) eine Oberflächenanästhesie bewirkt, sodass Eingriffe an der Hautoberfläche durchgeführt werden können.

Die Wirkung der Anästhesie ist abhängig von Einwirkzeit und applizierter Dosis.

Die Inhaltsstoffe Lidocain und Prilocain durchdringen in undissoziierter Form die intakte Haut und die Zellmembran der Nervenzellen. Die dissoziierte Form des Moleküls kann anschließend vom Zellinneren aus in den geöffneten Natriumkanal der Zellmembran eindringen und seine Leitfähigkeit blockieren. Der depolarisierende Natriumeinstrom, der für die Entstehung des Aktionspotenzials und die Erregungsleitung entlang der Nervenfasern verantwortlich ist, wird auf diese Weise unterbunden. Es kommt zu einer Unterbrechung der Schmerzleitung.

Klinische Studien zur Anwendung von Emla auf intakter Haut zeigten keine Unterschiede im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit (inklusive Wirkungseintritt) zwischen älteren Patienten (im Alter von 65 bis 96 Jahren) und jüngeren Patienten.

Die Tiefenwirkung der Oberflächenanästhesie steigt mit der Einwirkdauer. Bei 90 % der Probanden ist die Wirksamkeit nach einstündiger Einwirkung von Emla auf intakter Haut ausreichend für das Durchführen einer Stanzbiopsie (4 mm Durchmesser) bis zu einer Tiefe von 2 mm und nach 2 Stunden Einwirkdauer bis zu einer Tiefe von 3 mm. Emla hat bei allen Hautpigmentierungen von weiß bis schwarz (Hauttypen I bis VI) die gleiche Wirksamkeit und den gleichen Wirkungseintritt.

Im Vergleich zu Placebo reduziert Emla bei der Behandlung von Ulcus cruris die Anzahl der Wundreinigungsprozeduren bis zum Erreichen einer sauberen Wunde. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf den Heilungsprozess der Geschwüre oder die Bakterienflora beobachtet.

Emla bewirkt eine vorübergehende örtliche Gefäßreaktion, die an den behandelten Hautbezirken initial eine periphere Vasokonstriktion gefolgt von einer Vasodilatation hervorruft. Unabhängig von der Wirkung auf die Gefäße erleichtert Emla im Vergleich zu Placebo die Venenpunktion.

Bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden vergleichbare, jedoch schneller auftretende und kürzer anhaltende vaskuläre Reaktionen beobachtet (Rötung der Haut nach 30 bis 60 Minuten), was auf die ra-

Alter der Kinder	Applizierte Menge der Creme	Verweildauer der Creme auf der Haut	Plasmaspiegel [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	2 Stunden	299	110

schere Resorption zurückzuführen ist (siehe 4.4).

Bei der Anwendung von Emla vor einer Masern-, Mumps-, Röteln-Impfung oder vor einer intramuskulären Diphtherie-, Pertussis-, Tetanus-Totimpfstoffgabe und vor der Gabe von Polio-, Haemophilus influenzae b- oder Hepatitis B-Impfstoffen werden die mittleren Antikörpertiter, die Serokonversionsrate und der Patientenanteil, der nach der Immunisierung schützende oder positive Antikörpertiter erreicht, im Vergleich zur Placebogruppe nicht beeinflusst.

Nach einer 5–10-minütigen Einwirkzeit von Emla auf der genitalen Schleimhaut bei Frauen dauerte die durchschnittliche wirksame Anästhesie gegenüber einem Argonlaser, der scharfen, brennenden Schmerz verursacht, 15–20 Minuten (individuelle Unterschiede liegen zwischen 5–45 Minuten).

Es liegen nur begrenzte pädiatrische Daten zur Anwendung von Emla auf der Vorhaut vor einer Beschneidung männlicher Neugeborener vor. In einer monozentrischen, doppel-blinden, randomisierten Studie bei 68 männlichen Neugeborenen wurde durch die Anwendung von 1 g Emla im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schmerzreduktion beobachtet, demonstriert anhand reduzierter Gesichtsausdrucksaktivität, Reduktion der Schreidauer und Verringerung der Herzfrequenz. Bei einer Verweildauer von 60 bis 80 Minuten auf der Vorhaut traten in der Emla-Gruppe Methämoglobin-Plasmakonzentrationen vergleichbar der Placebo-Gruppe auf (Emla 1,3 % ± 0,6 vs. Placebo 1,3 % ± 0,2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Absorption von Lidocain und Prilocain hängt von der Menge der applizierten Creme, des Körperbereichs und der Verweildauer ab.

Weitere Faktoren sind die Dicke der Haut (die in den verschiedenen Körperbereichen unterschiedlich ist), andere Vorerkrankungen (z. B. Hautkrankheiten) und Rasur der Haut. Nach einer Anwendung auf Beingeschwüren (Ulcus cruris) können die spezifischen Merkmale des Geschwürs ebenfalls die Absorption beeinflussen.

Intakte Haut

Die Absorption von Lidocain und Prilocain betrug nach Applikation von 60 g Creme/400 cm² auf den Oberschenkel Erwachsener bei einer Verweildauer von 3 Stunden jeweils ca. 5 %. Die maximalen Plasmaspiegel wurden ca. 2–6 Stunden nach Auftragen der Creme erreicht und waren extrem niedrig (Lidocain: 120 ng/ml und Prilocain: 70 ng/ml).

Die Absorption betrug nach Applikation von 10 g Creme/100 cm² auf die Gesichtshaut bei einer Verweildauer von 2 Stunden jeweils ca. 10 %. Die maximalen Plasmaspiegel wurden hier bereits ca. 1,5 bis 3 Stunden nach Auftragen der Creme erreicht und waren ebenfalls extrem niedrig (Lidocain: 160 ng/ml und Prilocain: 60 ng/ml).

Die Plasmaspiegel von Lidocain und Prilocain sind sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten nach Applikation von Emla auf die intakte Haut sehr niedrig und weit unter möglicherweise toxischen Konzentrationen.

Ulcus cruris

Nach einmaliger Applikation von 5–10 g Creme auf Ulcera auf einer Fläche bis zu 64 cm² und einer Verweildauer von 30 Minuten wurden maximale Plasmaspiegel von Lidocain im Bereich von 50–250 ng/ml (im Einzelfall 840 ng/ml) und maximale Plasmaspiegel von Prilocain im Bereich von 20–80 ng/ml 1–2,5 Stunden nach dem Auftragen erreicht.

Nach wiederholter Applikation von 2–10 g Creme mit einer Verweildauer von 30–60 Minuten, 3–7-mal pro Woche über einen Zeitraum von 1 Monat mit bis zu 15 Anwendungen, ließen sich keine Akkumulationen der Plasmaspiegel von Lidocain und seiner Metaboliten 2,6-Xylidin und Monoglycinyldid oder Prilocain und seinem Metaboliten ortho-Toluidin feststellen. Die maximalen Plasmaspiegel von Lidocain, Monoglycinyldid und 2,6-Xylidin betrugen 410/30 und 10 ng/ml. Die maximal gemessenen Plasmaspiegel von Prilocain und ortho-Toluidin betrugen 80 ng/ml bzw. 10 ng/ml.

In einer Studie mit 25 Patienten und wiederholter Anwendung einer Dosis von 10 g Emla täglich an 10 aufeinander folgenden Tagen bei chronischen Ulcera mit einer Größe von 62 bis zu 160 cm² und einer Verweildauer von 60 Minuten betrug die mittlere Peak-Höhe (maximale Plasmakonzentration, C_{max}) für die Summe der Lidocain- und Prilocain-Plasmakonzentrationen 615 ng/ml. Dabei lag das 90 % Perzentil bei 1154 ng/ml und die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das 90 % Perzentil bei 1515 ng/ml. Der maximale Wert der Plasmakonzentration ist nicht abhängig vom Alter der Patienten, sondern steht statistisch signifikant in Zusammenhang (p < 0,01) mit der Größe der Fläche der behandelten Ulcera. Die Vergrößerung der Ulcus-Fläche um 1 cm² führt für die Summe der Lidocain- und Prilocain-Plasmakonzentrationen zu einem geschätzten Anstieg des Maximalwerts um 7,2 ng/ml.

Genitale Schleimhaut

Nach Applikation auf die genitale Schleimhaut erfolgt die Absorption der Wirkstoffe

schneller als nach Applikation auf die Haut. Nach Auftragen von 10 g Creme auf die vaginale Schleimhaut und einer Verweildauer von 10 Minuten wurden die maximalen Plasmaspiegel nach 20–45 Minuten erreicht (Lidocain: 180 ng/ml, Prilocain: 150 ng/ml).

Kinder

Die maximalen Plasmaspiegel von Lidocain und Prilocain, die nach Applikation der Creme bei Kindern in verschiedenen Altersstufen auftraten, waren ebenfalls extrem niedrig und sind in der oben stehenden Tabelle aufgeführt.

Lidocain und Prilocain werden vollständig durch die Leber metabolisiert und renal ausgeschieden.

Lidocain wird in der Leber durch Monoxygenasen zum Hauptmetaboliten 4-Hydroxy-2,6-dimethylanilin abgebaut. Das Ausmaß der Bildung von 2,6-Xylidin als intermediärem Metaboliten ist nicht sicher geklärt.

Lidocain und Prilocain haben, als Emla Creme appliziert, abhängig vom behandelten Hautareal und der Verweildauer, eine Bioverfügbarkeit von ca. 5–10 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

150 g Emla, aufgetragen auf 1300 cm² intakter Haut (entspricht einer extrem hohen Dosis), mit einer Verweildauer von bis zu 3 Stunden ergab keine Anzeichen einer toxischen Wirkung. Die gemessenen maximalen Plasmaspiegel lagen für Lidocain bei 1,1 Mikrogramm/ml und für Prilocain bei 0,2 Mikrogramm/ml. Diese Plasmaspiegel liegen weit unter den Bereichen, in denen für beide Substanzen Anzeichen von Toxizität (5–10 Mikrogramm/ml) zu erwarten sind.

In tierexperimentellen Studien manifestierten sich die toxischen Symptome nach Gabe von hohen Dosen Lidocain oder Prilocain (einzeln oder in Kombination verabreicht) in zentralnervösen Symptomen (z. B. Muskelzuckungen, Krämpfe, Bewusstlosigkeit) oder in kardiovaskulären Symptomen (z. B. Blutdruckabfall, Bradykardie und AV-Blockierungen). Wenn Lidocain und Prilocain zusammen gegeben wurden, zeigten sich lediglich additive toxische Effekte aber keine Anzeichen von Synergismen oder unerwarteter Toxizität. Beide Substanzen zeigten eine geringe akute orale Toxizität, womit eine breite Sicherheitsspanne gewährleistet ist, wenn Emla versehentlich verschluckt wird.

Chronische Toxizität

Über eine Langzeitanwendung von Emla beim Menschen liegen zurzeit keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Im Tierversuch mit Emla über 4 Wochen wurden weder systemische noch toxische Erscheinungen beobachtet (Hund: bis zu 12,5 mg/kg/Tag).

Bei wiederholter parenteraler Verabreichung von Prilocain wurde bei der Ratte Methämoglobinämie beobachtet.

Die lokale Applikation beim Hund zeigte bei einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht einen fettigen Umbau der Leber mit peripherer und peribulärer Verteilung, die

der Wirkung von Lidocain zugeschrieben wird.

Die Prüfung der chronischen Toxizität von Lidocain an der Ratte über einen Zeitraum von 6 Monaten in Dosen von 6 mg/kg Körpergewicht ergab keine Hinweise auf pathologische Veränderungen, die auf Lidocain zurückzuführen sind.

Bei Hunden wurden in Langzeituntersuchungen bei hohen Dosen (50 mg Lidocainhydrochlorid/kg/Tag über 6 Monate) Veränderungen in der Leber (Leberverfettung) beobachtet, die wahrscheinlich auf 2,6-Xylidin, einen Metaboliten von Lidocain, zurückzuführen sind.

Kanzerogenität/Mutagenität

Mit Lidocain bzw. Prilocain, einzeln oder in Kombination verabreicht, wurden aufgrund der Indikation und Dauer der Anwendung dieser Wirkstoffe keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

Ein Metabolit von Lidocain, 2,6-Dimethylanilin, und ein Metabolit von Prilocain, o-Toluidin, zeigten mutagene Aktivität. In präklinischen Toxizitätsstudien zur chronischen Exposition konnte nachgewiesen werden, dass diese Metaboliten ein karzinogenes Potenzial haben. Risikobewertungen, die eine errechnete maximale humane Exposition bei intermittierender Anwendung von Lidocain und Prilocain mit der Exposition in präklinischen Studien vergleichen, zeigen eine große Sicherheitsspanne für die klinische Anwendung.

Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Prilocain beruhen auf Erkenntnissen zum Metaboliten o-Toluidin, der in verschiedenen Testsystemen In-vitro-Veränderungen des Erbmateriells und des Zellwachstums bewirkte (Chromosomenmutationen, Aneuploidien, DNA-Reparatur, Zelltransformation).

Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen mit hohen Dosen des Metaboliten o-Toluidin zeigten erhöhte Tumorfrequenzen in Milz und Harnblase.

Eine Bedeutung dieser Befunde scheint für den Menschen unter kurz dauernder therapeutischer Anwendung von Prilocain nicht gegeben zu sein, jedoch sollten aus Sicherheitsgründen hoch dosierte Gaben über längere Zeiträume unterbleiben.

Reproduktionstoxizität

In den Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten sich embryo- oder fetotoxische Wirkungen von Lidocain ab 25 mg/kg s.c. beim Kaninchen und für Prilocain ab 100 mg/kg i.m. bei der Ratte. Lidocain hat bei Dosen unterhalb des maternaltoxischen Bereichs bei der Ratte keinen Einfluss auf die Postnatalentwicklung 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. Die embryofetale Dosis im Verhältnis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,4 bis 1,3.

Lokale Verträglichkeit

Studien zur lokalen Verträglichkeit mit einer 1 : 1-Mischung von Lidocain und Prilocain als Emulsion, Creme oder Gel zeigten, dass

diese Formulierungen auf intakter oder verletzter Haut und auf Schleimhäuten gut vertragen werden.

Nach einmaliger Applikation von Emla Creme 5 % ins Auge des Kaninchens wurden ein Lid- und Bindehautödem sowie Erosionen der Cornea beobachtet. In einer tierexperimentellen Studie zeigte sich nach einmaliger Applikation einer Emulsion mit 50 mg/g Lidocain und Prilocain (1 : 1-Mischung) am Auge eine merkliche Reizerscheinung. Die hier verwendete Konzentration der Lokalanästhetika gleicht der von Emla Creme und Pflaster und die verwendete Formulierung ist ähnlich. Die Reaktion am Auge kann vom hohen pH-Wert der Emulsion (pH = ca. 9) beeinflusst worden sein, wahrscheinlich wird sie aber auch teilweise durch das Irritationspotenzial der Lokalanästhetika selbst verursacht.

Die Prüfung der lokalen Verträglichkeit von Lidocain an verschiedenen Tierspezies hat keine Hinweise auf irreversible Gewebeschäden ergeben.

Beim Menschen löst die Applikation von Emla Creme auf der Haut zunächst eine Vasokonstriktion und nach längerer Verweildauer (über 3 Stunden) eine nachfolgende Vasodilatation aus.

Die einmalige und wiederholte Applikation von Emla Creme 5 % oder 10 % auf die intakte Haut des Kaninchens führte auch nach einer Verweildauer von 24 Stunden nur zu einem leichten, reversiblen Erythem.

Die einmalige Applikation von Emla Creme 5 % auf das Trommelfell von Ratten oder Meerschweinchen sowie auf die Vaginalschleimhaut von Beaglehündinnen löste ein vorübergehendes Erythem oder leichtes Ödem aus.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(oxyethylen)-54-hydriertes-rizinusöl, Carbomer 974P, Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung, gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Emla beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel sollte nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Bei Anwendung vor der mechanischen Wundreinigung von Ulcus cruris ist Emla nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Danach sollte die Tube mit dem unverbrauchten Rest verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtuben, innen mit Schutzlack überzogen.

Packungsgrößen:

1 Tube zu 5 g Creme **[N1]** + 2 Tegaderm™ €€

5 Tuben zu je 5 g Creme **[N2]** + 12 Tegaderm™ €€

1 Tube zu 30 g Creme N3
 100 Tuben zu je 5 g Creme + entspr. Tega-
 derm™ **CE** und 20 Tuben zu je 30 g Creme
 (Klinikpackungen)

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH
 22876 Wedel
 Telefon: 0 41 03 / 70 80
 Produktanfragen: 0800 22 88 660
 Telefax: 0 41 03 / 708 32 93
 E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummer

42850.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

07.08.2001/26.05.2011

10. Stand der Information

Juli 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin