

1. Bezeichnung des Arzneimittels

EMLA®
25 mg/g + 25 mg/g Creme

2. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung

1 g Creme enthält:
25 mg Lidocain
25 mg Prilocain

Sonstiger Bestandteil: Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Creme

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

EMLA Creme ist indiziert zur:

- Oberflächenanästhesie der Haut im Zusammenhang mit:
 - o dem Einführen von Nadeln, z.B. von i. v.-Kathetern oder bei Blutentnahmen;
 - o chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche;
 bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen.

- Oberflächenanästhesie der genitalen Schleimhaut, z.B. vor chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche oder vor einer Infiltrationsanästhesie; bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren.
- Oberflächenanästhesie von Bein-Ulcera zur Erleichterung der mechanischen Wundreinigung/Debridement nur bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von EMLA auf der genitalen Schleimhaut, der genitalen Haut oder auf Bein-Ulcera sollte nur von oder unter Aufsicht des medizinischen Fachpersonals durchgeführt werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche

Die Einzelheiten zu den Indikationen oder Eingriffen für die Anwendung sind mit Dosierung und Einwirkdauer in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Für weitere Hinweise zur entsprechenden Anwendung des Arzneimittels bei solchen Verfahren, siehe bitte Abschnitt „Art der Anwendung“.

Kinder und Jugendliche

Siehe Tabelle 2

Sicherheit und Wirksamkeit wurden für die Anwendung von EMLA auf der genitalen Haut und der genitalen Schleimhaut bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht.

Verfügbare pädiatrische Daten zeigen keine hinreichende Wirksamkeit bei einer Zirkumzision.

Ältere Patienten

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

Tabelle 1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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

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

Tabelle 2 Pädiatrische Patienten im Alter von 0–11 Jahren

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisreduktion ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut

Die Schutzmembran der Tube kann mit Hilfe der Verschlusskappe durchbohrt werden. 1 g EMLA entspricht bei der 30-g-Tube etwa einer Länge von 3,5 cm herausgepresster Creme. Wenn zur Vermeidung einer Überdosierung ein hoher Grad an Präzision bei der Dosierung notwendig ist (d. h. im Fall von Dosierungen bei Neugeborenen im Bereich der Maximaldosis oder wenn zwei Anwendungen innerhalb von 24 Stunden benötigt werden), kann eine Spritze verwendet werden, bei der 1 ml = 1 g beträgt.

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

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

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

Die EMLA-Tube ist bei der Behandlung von Bein-Ulcera nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Tube sollte mit dem unverbrauchten Rest nach jeder Behandlung eines Patienten verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Aufgrund unzureichender Daten zur Resorption sollte EMLA nicht auf offenen Wunden (ausgenommen Bein-Ulcera) angewendet werden.

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

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

Die Anwendung von EMLA in der Umgebung des Auges sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen, da es zu Augenirritationen kommen kann. Außerdem kann das Fehlen schützender Lidreflexe zu Hornhautirritationen und möglicherweise zu Hornhautabration oder -abschabung führen. Bei einem Augenkontakt sollte das Auge sofort mit Wasser oder isotonischer Kochsalzlösung gespült und so lange geschützt werden, bis das Empfindungsvermögen wiederhergestellt ist.

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

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

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

EMLA enthält Poly(oxyethylen)-54-hydriertes-rizinusöl, das Hautreizungen hervorrufen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von EMLA bei der Blutentnahme an der Ferse von Neugeborenen konnte durch Studien nicht nachgewiesen werden.

Bei Neugeborenen und Säuglingen jünger als 3 Monate wurde häufig bis zu 12 Stunden nach der Applikation von EMLA im Bereich der empfohlenen Dosierung ein vorü-

bergender, klinisch nicht signifikanter Anstieg der Methämoglobin-Spiegel beobachtet.

Wenn die empfohlene Dosierung überschritten wird, sollte der Patient hinsichtlich des Auftretens von systemischen Nebenwirkungen neben der Methämoglobinämie beobachtet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

EMLA sollte nicht angewendet werden:

- bei Neugeborenen/Säuglingen im Alter von bis zu 12 Monaten, die gleichzeitig mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden.
- bei Neugeborenen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, da bei ihnen das Risiko besteht, erhöhte Methämoglobinspiegel zu entwickeln.

Sicherheit und Wirksamkeit sind für die Anwendung von EMLA auf der genitalen Haut und der genitalen Schleimhaut bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen.

Verfügbare pädiatrische Daten zeigen keine hinreichende Wirksamkeit bei einer Zirkumzision.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl die topische Anwendung nur mit einem geringen Grad an systemischer Resorption verbunden ist, sollte die Anwendung von EMLA bei schwangeren Frauen mit Vorsicht erfolgen, da nur unzureichende Daten über die Anwendung von EMLA bei Schwangeren vorliegen. Allerdings weisen tierexperimentelle Studien nicht auf direkte

oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryo-fetale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung hin. Reproduktionstoxizität zeigte sich im Rahmen von subkutaner/intramuskulärer Anwendung hoher Lidocain- oder Prilocain-Dosen, die die Exposition einer topischen Anwendung wesentlich überstiegen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Lidocain und höchstwahrscheinlich auch Prilocain gehen in die Muttermilch über, allerdings in so geringen Mengen, dass bei Anwendung therapeutischer Dosen im Allgemeinen kein Risiko für eine Beeinträchtigung des Kindes besteht. EMLA kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn ein klinischer Bedarf besteht.

Fertilität

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

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

EMLA hat bei Anwendung der empfohlenen Dosen keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen beziehen sich auf Beschwerden am Anwendungsort (vorübergehende lokale Re-

aktionen am Anwendungsort), die häufig auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die mit einer EMLA-Behandlung in Verbindung gebracht werden, sind nachfolgend aufgeführt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, welche während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen (SOC) unter Verwendung der Ebene der bevorzugten Begriffe aufgelistet.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen gemäß den folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet: sehr häufig (≥ 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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

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

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

Sollten andere Zeichen von systemischer Toxizität auftreten, ist zu erwarten, dass die Symptome mit denen vergleichbar sind, wie sie nach Anwendung von Lokalanästhetika in anderen Darreichungsformen vorkommen. Eine Toxizität von Lokalanästhetika zeigt sich an exzitatorischen Symptomen des Nervensystems und in schweren Fällen an einer Depression des Zentralnerven- und Herz-Kreislauf-Systems. Schwere neurologische Reaktionen (Krämpfe, ZNS-Depression) müssen symptomatisch durch Unterstützung der Atmung und der Gabe von Antikonvulsiva behandelt werden. Symptome, die den Kreislauf betreffen, werden entsprechend den empfohlenen Maßnahmen zur Wiederbelebung behandelt.

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

Tabelle 3 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Methämoglobinämie ¹
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilität ^{1,2,3}
Augenerkrankungen			Irritation der Hornhaut ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			purpurale ¹ und petechiale ¹ Läsionen (besonders nach längerer Behandlung von Kindern mit atopischer Dermatitis oder mit <i>molluscum contagiosum</i> /Dellwarzen)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Brennen ^{2,3} Juckreiz am Anwendungsort ^{2,3} Erytheme am Anwendungsort ^{1,2,3} Ödeme am Anwendungsort ^{1,2,3} Wärmegefühl am Anwendungsort ^{2,3} Blässe am Anwendungsort ^{1,2,3}	Brennen ¹ Irritation am Anwendungsort ³ Juckreiz am Anwendungsort ¹ Parästhesien ² am Anwendungsort, wie Kribbeln Wärmegefühl am Anwendungsort ¹	

¹ Haut
² Genitalschleimhaut
³ Bein-Ulkus

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika; Amide
ATC-Code: N01BB20

Wirkmechanismus

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

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

Haut

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

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

EMLA bewirkt eine biphasische Gefäßreaktion, die am Anwendungsort initial eine Vasokonstriktion, gefolgt von einer Vasodilatation, hervorruft (siehe Abschnitt 4.8). Unabhängig von der Gefäßreaktion erleichtert EMLA im Vergleich zu einer Placebo-Creme die Venenpunktion. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis tritt eine ähnliche, jedoch kürzere Gefäßreaktion auf, wobei nach 30 bis 60 Minuten Erytheme auftreten, die auf eine schnellere Resorption durch die Haut hinweisen (siehe Abschnitt 4.4). EMLA kann eine vorübergehende Zunahme der Hautdicke verursachen, zum Teil aufgrund von Hauthydratation unter dem Okklusivverband. Bei Exposition an der Luft verringert sich die Hautdicke im Laufe von 15 Minuten.

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

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

Genitale Schleimhaut

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

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

Bein-Ulcera

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

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien mit mehr als 2.300 Kindern und Jugendlichen aller Altersgruppen wiesen die Wirksamkeit in Bezug auf Einstichschmerz (Venenpunktur, Kanülierung, s. c.- und i. m.-Impfungen, Lumbalpunktur), Laserbehandlung von Gefäßläsionen sowie die Kürettage von *mollusca contagiosum*/Dellwarzen nach. EMLA verringerte das Schmerzempfinden sowohl bei der Einführung von Nadeln als auch bei der Injektion von Impfstoffen. Die analgetische Wirkung erhöhte sich auf normaler Haut bei einer Einwirkdauer von 15 auf 90 Minuten, aber bei Gefäßläsionen hatten 90 Minuten gegenüber 60 Minuten keinen Vorteil. Bei der Behandlung von gewöhnlichen Warzen mittels Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff gab es keinen Vorteil von EMLA im Vergleich zu Placebo. Es konnte keine hinreichende Wirksamkeit bei einer Zirkumzision gezeigt werden.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination

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

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

Intakte Haut

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

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

In Studien zur Spalthauttransplantation mit Erwachsenen führte eine Einwirkdauer von bis zu 7 Stunden und 40 Minuten auf dem Oberschenkel oder dem Oberarm auf einer Fläche von bis zu 1500 cm² zu maximalen Plasmakonzentrationen, bei denen 1,1 Mikrogramm/ml Lidocain und 0,2 Mikrogramm/ml Prilocain nicht überschritten wurden.

Genitale Schleimhaut

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

Bein-Ulcera

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

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

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

Nach wiederholter 1-mal täglicher, 60-minütiger Anwendung von 10 g EMLA auf chronischen Bein-Ulcera mit einer Fläche von 62–160 cm² an 10 aufeinanderfolgenden Tagen betrug die mittlere maximale Plasmakonzentration aus den summierten Lidocain- und Prilocain-Konzentrationen 0,6 Mikrogramm/ml. Die maximale Konzentration ist nicht vom Alter des Patienten abhängig, wird aber signifikant (p < 0,01) von der Größe der Fläche des Bein-Ulkus beeinflusst. Eine Zunahme der Fläche um 1 cm² bewirkt einen Anstieg der C_{max} für die Summe der Lidocain- und Prilocain-Konzentrationen um 7,2 Nanogramm/ml.

Die Summe der maximalen Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain beträgt weniger als ein Drittel derer, die mit toxischen Reaktionen assoziiert sind, ohne erkennbare Akkumulation über 10 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die maximalen Lidocain- und Prilocain-Plasmakonzentrationen nach der Anwendung von EMLA bei pädiatrischen Patienten verschiedener Altersgruppen waren ebenfalls unterhalb der 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 Herz-Kreislauf-System. Wenn Lidocain und Prilocain kombiniert wurden, traten lediglich additive Wirkungen, aber keine Anzeichen von Synergismus oder unerwarteter Toxizität auf. Beide Wirkstoffe zeigten eine geringe orale akute Toxizität und weisen daher eine gute Sicherheitsspanne auf, falls EMLA versehentlich verschluckt wird. In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen für Lidocain bei Dosen von 25 mg/kg s.c. beim Kaninchen ermittelt und für Prilocain ab Dosen von 100 mg/kg i.m. bei der Ratte. Bei Dosen unterhalb des für die Mutter toxischen Bereiches hat Lidocain bei der Ratte keinen Effekt auf die postnatale Entwicklung des Nachkommens. Eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten durch Lidocain oder Prilocain wurde nicht beobachtet. Lidocain überwindet die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion. Das Verhältnis der embryofetalen Dosis gegenüber der mütterlichen Serumkonzentration ist 0,4 bis 1,3.

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

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

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.), 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 Verfalldatums 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.

Tabelle 4 Lidocain- und Prilocain-Plasmakonzentrationen in pädiatrischen Altersgruppen von 0 Monaten bis 8 Jahren

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtuben, innen mit Schutzlack überzogen.

Packungsgrößen:

1 Tube zu 5 g Creme **N1** + 2 Tegaderm™ **CE**

5 Tuben zu je 5 g Creme **N2** + 12 Tegaderm™ **CE**

1 Tube zu 30 g Creme **N3**

100 Tuben zu je 5 g Creme + entspr. Tegaderm™ **CE** und 20 Tuben zu je 30 g Creme (Klinikpackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

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

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

7. Inhaber der Zulassung

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

8. Zulassungsnummer

42850.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
07.08.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26.05.2011

10. Stand der Information

November 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt