

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emla® Pflaster

wirkstoffhaltiges Pflaster

Lidocain und Prilocain

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 wirkstoffhaltiges Pflaster mit 1 g Emla-Emulsion enthält:

25 mg Lidocain

25 mg Prilocain

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 19mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.) pro Pflaster

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Wirkstoffhaltiges Pflaster

Emla Pflaster ist eine Wirkstoffzubereitung in Form eines Okklusionsverbandes. Eine saugfähige Zellulosescheibe, die mit 1 g Emla-Emulsion getränkt ist, ist auf eine Verbundschicht aufgebracht, die mit einem Haftmaterial versehen ist. Die Auflagefläche der mit Emla-Emulsion getränkten Zellulosescheibe beträgt ca. 10 cm².

Emla-Emulsion enthält 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

Emla Pflaster ist indiziert zur:

- Oberflächenanästhesie der Haut im Zusammenhang mit:
 - der Einführung von Nadeln, z. B. von i.v.-Kathetern oder bei Blutentnahmen;
 - chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche

bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 3 „Art der Anwendung“.

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.	Ein oder mehrere Pflaster auf die zu behandelnden Hautareale aufkleben und für 1 bis 5 Stunden ¹⁾ einwirken lassen.

1) Bei einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.

Kinder und Jugendliche

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.	Ein oder mehrere Pflaster für eine Stunde (zu Details, siehe unten)
Neugeborene und Säuglinge 0-2 Monate ^{1) 2) 3) 7)}		Nicht mehr als ein Pflaster für eine Stunde ⁴⁾
Säuglinge 3-11 Monate ^{1) 2) 7)}		Bis zu 2 Pflaster für eine Stunde ⁵⁾
Kleinkinder und Kinder 1-5 Jahre		Bis zu 10 Pflaster für 1-5 Stunden ⁶⁾
Kinder 6-11 Jahre		Bis zu 20 Pflaster 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 soll 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 Pflaster soll 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 Pflaster soll bei Frühgeborenen, 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) Bei einer bis zu 4-stündigen Einwirkdauer von 2 g Emla Creme auf einer Hautfläche von 16 cm² wurde kein klinisch signifikanter Anstieg der Methämoglobinspiegel beobachtet.
- 6) Bei einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.
- 7) Aufgrund seiner Größe ist Emla Pflaster für die Anwendung auf bestimmten Körperpartien von Neugeborenen und Säuglingen nicht geeignet.

Ältere Patienten

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

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

Nach Entfernen der Schutzmembran das Pflaster auf das zu behandelnde Hautareal legen und entlang des Randes fest andrücken, die Pflastermitte dabei aussparen. Auf diese Weise wird verhindert, dass die wirkstoffhaltige Emulsion austritt und die Klebefläche nicht adäquat haftet.

Emla Pflaster soll mindestens eine Stunde vor dem geplanten Eingriff aufgebracht werden. Falls notwendig, das betroffene Hautareal vorher rasieren. Das Pflaster nicht zerschneiden oder anderweitig zerteilen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, 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 als Therapie angewendet werden.

Aufgrund unzureichender Daten zur Resorption sollte Emla Pflaster nicht auf offenen Wunden angewendet werden.

Bei der Anwendung von Emla Pflaster 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 Pflaster 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 einer möglichen Hornhautabrasion führen. Bei einem Augenkontakt sollte das Auge sofort mit Wasser oder isotonischer Kochsalzlösung gespült und so lange geschützt werden, bis das Empfindungsvermögen wiederhergestellt ist.

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 Pflaster enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), das Hautreizungen hervorrufen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Emla Pflaster 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 Pflaster im Bereich der empfohlenen Dosierung ein vorübergehender, klinisch nicht signifikanter Anstieg der Methämoglobinspiegel 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 Pflaster soll nicht angewendet werden:

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

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 Patienten mit höheren Emla-Dosierungen, die zudem andere Lokalanästhetika oder strukturverwandte Substanzen erhalten, sollte verstärkt auf Anzeichen systemischer Toxizität geachtet werden, da sich die toxischen Wirkungen additiv verhalten.

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. Im Rahmen der empfohlenen Dosierung ist diese Wechselwirkung jedoch bei kurzzeitiger Behandlung mit Lidocain (wie z. B. mit Emla Pflaster) klinisch nicht relevant.

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, hat die Anwendung von Emla Pflaster bei schwangeren Frauen mit Vorsicht zu erfolgen, da nur unzureichende Daten über die Anwendung von Emla bei Schwangeren vorliegen. Allerdings weisen tierexperimentelle Studien nicht auf direkt oder indirekt 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 Pflaster 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 Reaktionen am Anwendungsort), die häufig auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die mit einer Behandlung mit Emla Pflaster 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Methämoglobinämie
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilität
Augenerkrankungen			Irritation der Hornhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			purpurale und petechiale Läsionen (besonders nach längerer Behandlung von Kindern mit atopischer Dermatitis)

			oder mit <i>molluscum contagiosum</i> /Dellwarzen)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Erytheme am Anwendungsort Ödeme am Anwendungsort Blässe am Anwendungsort	Brennen Juckreiz am Anwendungsort Wärmegefühl am Anwendungsort	

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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 Methämoglobinspiegels 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika, Lokalanästhetika; Amide; Kombinationen
ATC-Code: N01BB20

Wirkmechanismus

Emla Pflaster bewirkt eine Anästhesie der Haut durch die Freisetzung von Lidocain und Prilocain 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 Neuralembranen 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 Pflaster wird auf die intakte Haut aufgebracht. 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. 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. Im Anschluss an die Anwendung von Emla Pflaster mit einer Einwirkzeit von 1-2 Stunden beträgt die Dauer der Anästhesie nach Entfernen des Pflasters 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.

Die im Pflaster enthaltene Emla-Emulsion 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 Pflaster im Vergleich zu einem Placebo-Pflaster die Venenpunktion. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis tritt eine ähnliche, jedoch kürzere Gefäßreaktion auf, wobei nach 30 - 60 Minuten Erytheme auftreten, die auf eine schnellere Resorption durch die Haut hinweisen (siehe Abschnitt 4.4). Emla Pflaster kann eine vorübergehende Zunahme der Hautdicke verursachen, zum Teil aufgrund von Hauthydratation unter dem Pflaster. 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.

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 Pflaster 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 Pflaster im Vergleich zu Placebo.

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 Pflaster erhöhen.

Bei der Anwendung von Emla Pflaster 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 Bedingungen, wie Hauterkrankungen oder eine Rasur. 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

Die vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik beziehen sich auf die Anwendung von Emla Creme 5% auf intakter 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.

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. Im Zuge einer wiederholten täglichen Anwendung von Emla

Pflaster während 10 aufeinander folgender Tage konnte gezeigt werden, dass die maximale Plasmakonzentration nicht mit dem Alter des Patienten, jedoch signifikant ($p < 0.01$) mit der Größe der behandelten Körperfläche korreliert.

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.

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

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 keine arzneimittelbedingten unerwünschten Wirkungen festgestellt, weder bei getrennter Anwendung der beiden Wirkstoffe noch bei kombinierter Anwendung in klinisch relevanten Dosen. In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen für Lidocain bei Dosen von 25 mg/kg s.c. beim Kaninchen ermittelt und fetale Hydronephrose für Prilocain ab Dosen von 100 mg/kg i.m. bei der Ratte. Bei Dosen unterhalb des für die Mutter toxischen Bereiches hat Lidocain oder Prilocain 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.

Präklinische Studien zu dem Klebemittel des Pflasters haben keine Bedenken ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Emulsion: Macrogolglycerolhydroxystearat, Carboxypolymethylen, Natriumhydroxid auf ca. pH 9 und gereinigtes Wasser.

Das Pflaster besteht aus einer saugfähigen Scheibe (Zellulose, Baumwolle), einem Schaumstoffstreifen (Polyethylen, Acrylathafschicht, silikonbeschichtetes Papier) und einem rückseitigen Laminat (Polyamid/Aluminium/Acrylharz/Heißsiegellack auf Ethylenvinylacetatbasis).

Die abziehbare Verschlussfolie besteht aus Polypropylen, Aluminium und Acrylharz.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Emla Pflaster beträgt 2 Jahre. Dieses Arzneimittel sollte nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pflaster besteht aus einem Okklusionsverband und einer Schutzschicht. Die Schutzschicht besteht aus einem verstärkenden mehrschichtigen Überzug aus Aluminium und Kunststoff, einer absorbierenden Zellosescheibe und einem ringförmigen Klebestreifen. Der Ring ist aus Polyethylenschaumstoff, der mit einem Acrylatklebemittel beschichtet ist. Der Okklusionsverband ist ebenfalls eine Aluminium-Kunststoffschicht. Eine sich ablösende Versiegelung zwischen der Schutzschicht und dem okklusiven Teil des Pflasters schließt die mit der Emla-Emulsion getränkte Scheibe ein.

1, 2, 10 und 20 wirkstoffhaltige Pflaster im Umkarton

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21505

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.06.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.04.2001

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

