

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της
άδειας κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της κρέμας EMLA και των λοιπών εμπορικών ονομασιών της (βλέπε Παράρτημα Ι)

Η κρέμα EMLA είναι προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης αποτελούμενο από γαλάκτωμα ελαίων/ύδατος και ευτηκτικό μείγμα λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης σε ίσες ποσότητες (κατά βάρος) με ποσοστό 2,5% κάθε δραστικής ουσίας. Αμφότερες οι δραστικές ουσίες είναι τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου τα οποία έχουν καθιερωθεί μετά από μακροχρόνια κλινική εμπειρία. Η κρέμα EMLA προκαλεί δερματική αναισθησία μέσω της αποδέσμευσης λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης στην επιφανειακή στιβάδα της επιδερμίδας και στο κυρίως δέρμα και της συγκέντρωσης λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης πλησίον των δερματικών υποδοχέων του πόνου και των νευρικών απολήξεων. Η λιδοκαΐνη και η πριλοκαΐνη σταθεροποιούν τις μεμβράνες των νευρώνων αναστέλλοντας τη ροή των ιόντων που απαιτούνται για την πρόκληση και την αγωγή ώσεων, προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο τοπική αναισθησία.

Η κρέμα EMLA εγκρίθηκε για πρώτη φορά στη Σουηδία το 1984 και είναι επί του παρόντος εθνικά εγκεκριμένη σε 22 χώρες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ): Αυστρία, Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, Δανία, Κύπρο, Ελλάδα, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία, Ισπανία, Ιταλία, Κάτω Χώρες, Λετονία, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Πολωνία, Πορτογαλία, Σουηδία, Τσεχική Δημοκρατία και Φινλανδία, καθώς και Ισλανδία και Νορβηγία.

Κατόπιν της υιοθέτησης των αποτελεσμάτων της διαδικασίας συνεργασίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό SE/W/008/pdWS/001 (άρθρο 45 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006) διαπιστώθηκαν διάφορες αποκλίσεις στις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), συγκεκριμένα στις παραγράφους 4.1 και 4.2 και στις αντίστοιχες παραγράφους του φύλλου οδηγιών χρήσης. Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η Γερμανία (BfArM) κοινοποίησε στη γραμματεία της CHMP/του EMA επίσημη διαδικασία παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών προϊόντος και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις αποκλίνουσες πληροφορίες προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Η CHMP απέστειλε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) έναν κατάλογο ερωτήσεων, επισημαίνοντας τις παραγράφους των ΠΧΠ όπου παρατηρούνται αποκλίσεις. Στο πλαίσιο της εναρμόνισης των ΠΧΠ ελήφθησαν υπόψη όλες οι συναφείς θεραπευτικές και κανονιστικές κατευθυντήριες γραμμές που ισχύουν στην ΕΕ. Στην πρόταση που υπέβαλε ο ΚΑΚ αποτυπώνονται τα πλέον πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία που περιλαμβάνονται στο βασικό δελτίο δεδομένων (CDS) του ΚΑΚ, η διατύπωση της βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP) που συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της τελευταίας διαδικασίας συνεργασίας για την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) (ΙΕ/Η/PSUR/0019/002) και τα αποτελέσματα της διαδικασίας συνεργασίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό (SE/W/008/pdWS/001).

Στη συνέχεια συνοψίζονται τα βασικά σημεία που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της εναρμόνισης των διαφόρων παραγράφων της ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Τοπική αναισθησία του δέρματος

- *Ενήλικες*

Η ένδειξη «*τοπική αναισθησία του δέρματος*» είναι εγκεκριμένη σε όλες τις χώρες όπου η EMLA έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας. Παρατηρούνται ορισμένες γλωσσικές διαφορές μεταξύ των χωρών, όπως «*local anaesthesia (τοπική αναισθησία)*», «*topical analgesia (τοπική αναλγησία)*» και «*topical anaesthesia (τοπική αναισθησία)*». Οι περισσότερες χώρες περιλαμβάνουν ως παραδείγματα «*εισαγωγή βελονών, π.χ. ενδοφλέβιοι καθετήρες ή αιμοληψία*» και «*επιπολής χειρουργικές επεμβάσεις*».

Η CHMP έκρινε ως βέλτιστη την διατύπωση «*topical anaesthesia (για τοπική αναισθησία)*». Η αποτελεσματικότητα των ενδείξεων σε ανέπαφη επιδερμίδα για «*εισαγωγή βελονών*» και «*επιπολής χειρουργικές επεμβάσεις*» έχει καταδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες και θεωρείται αποδεκτή.

- *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Μετά τη διαδικασία συνεργασίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό SE/W/008/pdWS/001, η χρήση της EMLA για «*τοπική αναισθησία του δέρματος*» παιδιατρικών ασθενών εφαρμόζεται σε εθνικό επίπεδο στη συντριπτική πλειονότητα των κρατών μελών.

Η CHMP επεσήμανε ότι υπάρχουν αρκετά κλινικά δεδομένα προς στήριξη της συμπερίληψης της ένδειξης «*για τοπική αναισθησία του δέρματος σε συνδυασμό με εισαγωγή βελονών π.χ. ενδοφλέβιοι καθετήρες ή αιμοληψία και σε επιπολής χειρουργικές επεμβάσεις*» στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των ενδείξεων για το ανέπαφο δέρμα, όπως φλεβοπαρακέντηση και εμβολιασμός έχουν καταδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες σε παιδιά και έχουν κριθεί αποδεκτές.

Στην πλειονότητα των χωρών έχουν εγκριθεί οι ακόλουθες ηλικιακές κατηγορίες: νεογνά ηλικίας 0-2 μηνών, βρέφη ηλικίας 3-11 μηνών και παιδιά ηλικίας 1-11 ετών. Σε ό,τι αφορά τους εφήβους ≥ηλικίας 12 ετών, δεν υπάρχει καμία προηγούμενη διατύπωση στις ΠΧΠ, με εξαίρεση στις ΠΧΠ δύο χωρών. Η CHMP συμφώνησε ότι η χρήση της κρέμας σε εφήβους υποστηρίζεται ειδικά από κλινικές μελέτες οι οποίες παρέχουν στοιχεία σχετικά με την ομοιότητα του πάχους της κεράτινης στιβάδας (φράγμα που περιορίζει τον ρυθμό της διαδερμικής απορρόφησης) σε ενήλικες και εφήβους.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για την ένδειξη «*τοπική αναισθησία του δέρματος*» έχει ως εξής:

«*Τοπική αναισθησία του δέρματος σε συνδυασμό με*
- *εισαγωγή βελονών, π.χ. ενδοφλέβιοι καθετήρες ή αιμοληψία*
- *επιπολής χειρουργικές επεμβάσεις*
σε ενήλικες και στον παιδιατρικό πληθυσμό.»

Τοπική αναισθησία του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων

Στα εθνικά κείμενα παρατηρούνται ορισμένες γλωσσικές διαφορές. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ως βέλτιστη τη διατύπωση «*τοπική αναισθησία του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων*».

Η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των ενδείξεων για τον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων, όπως εφαρμογή πριν από τη διενέργεια επιπολής χειρουργικών επεμβάσεων ή αναισθησία διήθησης σε ενήλικες, έχει καταδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες.

Η συγκεκριμένη χρήση στον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων εφήβων περιλαμβάνεται στις ΠΧΠ δύο χωρών. Υπάρχει κλινική ανάγκη για χρήση της κρέμας EMLA ως τοπικού αναισθητικού του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων στον εν λόγω πληθυσμό.

Η CHMP συμφώνησε στην εναρμόνιση της ένδειξης για τον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων, συμπεριλαμβάνοντας τη χρήση σε εφήβους. Η επιτροπή επεσήμανε επίσης ότι τα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ενήλικες για τη συγκεκριμένη ένδειξη μπορούν να παρεκταθούν σε εφήβους. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε καμία ανησυχία ως προς την ασφάλεια του πληθυσμού ηλικίας κάτω των 12 ετών που χρησιμοποιεί EMLA για τον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων, υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζεται κατάλληλη δοσολογία. Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε έχει ως εξής:

«*Τοπική αναισθησία του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων, π.χ. πριν από τη διενέργεια επιπολής χειρουργικών επεμβάσεων ή αναισθησία διήθησης σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας ≥12 ετών.*»

Τοπική αναισθησία ελκών των κάτω άκρων

Η αποτελεσματικότητα της κρέμας EMLA στον χειρουργικό καθαρισμό των ελκών των κάτω άκρων έχει καταδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ για τη συγκεκριμένη ένδειξη με την προσθήκη του συναφούς πληθυσμού (δηλαδή μόνο ενήλικες). Συνεπώς, η διατύπωση που συμφωνήθηκε ήταν «*τοπική αναισθησία ελκών των κάτω άκρων για τη διευκόλυνση του μηχανικού καθαρισμού/χειρουργικού καθαρισμού μόνο σε ενήλικες*».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες και έφηβοι

Οι εναρμονισμένες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και το χρονικό διάστημα εφαρμογής υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ υπό μορφή πίνακα, ανά ένδειξη (δηλαδή δέρμα, βλεννογόνο γεννητικών οργάνων, έλκη κάτω άκρων) και ανά σχετική επέμβαση.

Δέρμα

- *Μικροεπεμβάσεις, π.χ. εισαγωγή βελονών και χειρουργική θεραπεία εντοπισμένων βλαβών*

Στη διατύπωση ορισμένων χωρών παρατηρήθηκαν κάποιες διαφορές (π.χ. τραυματισμοί ή βλάβες και επιπολής χειρουργικές επεμβάσεις, μικροανωμαλίες). Ωστόσο, η CHMP συμφώνησε με την ως άνω διατύπωση καθώς ήταν σύμφωνη προς αυτήν που είχε εγκριθεί στην πλειονότητα των χωρών. Η δοσολογία και το χρονικό διάστημα εφαρμογής που συμφωνήθηκαν ήταν «*2g (περίπου το μισό του σωληναρίου των 5g) ή περίπου 1,5g/10 cm² για διάστημα 1 έως 5 ωρών*». Η συγκεκριμένη δοσολογία είχε ήδη εγκριθεί και υποστηριχθεί στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής μελέτης. Η κλινική τεκμηρίωση της δοσολογίας σε εφήβους η οποία αναφερόταν στην ομοιότητα του πάχους της κεράτινης στιβάδας (φράγμα που περιορίζει τον ρυθμό της διαδερμικής απορρόφησης) σε ενήλικες και εφήβους κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

- *Δερματικές επεμβάσεις σε προσφάτως ξυρισμένο δέρμα μεγάλων περιοχών του σώματος, π.χ. αποτρίχωση με λέιζερ (εφαρμογή από τον ασθενή)*

Η προτεινόμενη διατύπωση σχετικά με τη χρήση σε προσφάτως ξυρισμένο δέρμα μεγάλων επιφανειών του σώματος, καθώς και η προτεινόμενη δοσολογία έχουν ήδη εγκριθεί και συνάδουν με τη βασική εικόνα ασφάλειας που συμφωνήθηκε το 2012. Η διατύπωση βελτιώθηκε για λόγους σαφήνειας και προστέθηκε η φράση «εφαρμογή από τον ασθενή».

- *Επεμβάσεις σε μεγαλύτερες επιφάνειες του δέρματος εντός του νοσοκομείου, π.χ. μεταμόσχευση δέρματος μερικού πάχους*

Η CHMP υποστήριξε την πρόταση του ΚΑΚ καθώς ήταν σύμφωνη προς τη διατύπωση της πλειονότητας των χωρών. Η δοσολογία «*Περίπου 1,5-2 g/10 cm² για διάστημα 2-5 ωρών*» είχε ήδη εγκριθεί και ήταν σύμφωνη προς τη βασική εικόνα ασφάλειας που συμφωνήθηκε το 2012. Στο εναρμονισμένο προτεινόμενο κείμενο δεν καθορίστηκε μέγιστη δόση ή μέγιστη επιφάνεια θεραπείας. Η CHMP επεσήμανε ότι από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν προέκυπτε μέγιστη επιφάνεια θεραπείας. Ωστόσο, συμφώνησε να προστεθούν εν συντομία στην παράγραφο 5.2 οι διαθέσιμες πληροφορίες, καθώς αυτό μπορεί να φανεί χρήσιμο στους συνταγογράφους.

- *Δέρμα των ανδρικών και γυναικείων γεννητικών οργάνων - πριν από τη χορήγηση τοπικών αναισθητικών*

Η CHMP υποστήριξε την πρόταση του ΚΑΚ καθώς ήταν σύμφωνη προς τη διατύπωση της πλειονότητας των χωρών. Η δοσολογία είχε ήδη εγκριθεί και ήταν σύμφωνη προς τη βασική εικόνα ασφάλειας (CSP) που συμφωνήθηκε το 2012. Η CHMP συμφώνησε με το χρονικό διάστημα εφαρμογής των 15 λεπτών στα ανδρικά γεννητικά όργανα, καθώς το λεπτό δέρμα των ανδρικών γεννητικών οργάνων επιτρέπει ταχύτερη απορρόφηση σε σύγκριση με άλλα δέρματα. Όσον αφορά

το δέρμα των γυναικείων γεννητικών οργάνων, προστέθηκε υποσημείωση σύμφωνα με την οποία σε περίπτωση καυτηριασμού ή διαθερμίας κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων η εφαρμογή της EMLA για χρονικό διάστημα 60 ή 90 λεπτών δεν επιφέρει επαρκή αναισθησία.

Βλεννογόνος των γεννητικών οργάνων

Η εναρμονισμένη διατύπωση που προτάθηκε από τον ΚΑΚ για αμφότερες τις επεμβάσεις, ήτοι «χειρουργική θεραπεία εντοπισμένων βλαβών, π.χ. αφαίρεση κονδυλωμάτων από τα γεννητικά όργανα (οξυτενή κονδυλώματα) και πριν από τη χορήγηση τοπικών αναισθητικών» και «πριν από την τραχηλική απόξεση» κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP καθώς ήταν σύμφωνη προς αυτήν που χρησιμοποιείται στην πλειονότητα των χωρών. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα των ενδείξεων που αφορούν τον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων, όπως εφαρμογή πριν από τη διενέργεια επιπολής χειρουργικών επεμβάσεων ή αναισθησία διήθησης, έχει καταδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες. Η προτεινόμενη δοσολογία και το χρονικό διάστημα εφαρμογής για κάθε μία από τις προαναφερόμενες επεμβάσεις εγκρίθηκαν επίσης και ήταν σύμφωνες προς την εγκεκριμένη διατύπωση των περισσότερων χωρών.

Έλκη κάτω άκρων

- Μηχανικός καθαρισμός/χειρουργικός καθαρισμός

Η διατύπωση «μηχανικός καθαρισμός/χειρουργικός καθαρισμός» είναι σύμφωνη προς αυτήν που έχει εγκριθεί στην πλειονότητα των χωρών. Η προτεινόμενη δοσολογία και το χρονικό διάστημα εφαρμογής έχουν ήδη εγκριθεί και τεκμηριωθεί επαρκώς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ό,τι αφορά τη δοσολογία και το χρονικό διάστημα εφαρμογής στον παιδιατρικό πληθυσμό, ο ΚΑΚ υπέβαλε πληροφορίες υπό μορφή πίνακα, ανά ηλικιακή ομάδα και ανά συναφή επέμβαση.

Η δοσολογία που χρησιμοποιείται σε μικροεπεμβάσεις, όπως εισαγωγή βελονών και χειρουργική θεραπεία εντοπισμένων βλαβών στον παιδιατρικό πληθυσμό έχουν ήδη εναρμονιστεί στις περισσότερες χώρες. Ωστόσο, στις εθνικές ΠΧΠ παρατηρήθηκαν ορισμένες διαφορές όσον αφορά τη νεότερη ηλικιακή ομάδα, καθώς και στην ύπαρξη ελάχιστου συνιστώμενου μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων.

Γενικά, η προτεινόμενη παιδιατρική δοσολογία κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP, με εξαίρεση τη δοσολογική συχνότητα στον πληθυσμό ηλικίας μεταξύ 0-3 μηνών. Η CHMP είναι της άποψης ότι η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα πρέπει να λαμβάνει δόση μόνο μία φορά σε διάστημα 24 ωρών και, ως εκ τούτου, έκρινε ότι πρέπει να προστεθεί σχετικός περιορισμός στη συναφή παράγραφο της ΠΧΠ. Παρόμοιος περιορισμός (με επιφυλάξεις) κρίθηκε επίσης απαραίτητος για παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω. Ως εκ τούτου, η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε είχε ως εξής: «Σε τελειόμνηνα νεογνά και σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών, πρέπει να εφαρμόζεται μία μόνο δόση εντός χρονικού διαστήματος 24 ωρών. Σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω, μπορούν να χορηγηθούν 2 δόσεις το μέγιστο εντός χρονικού διαστήματος 24 ωρών, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 ωρών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)».

Η CHMP διατύπωσε επίσης την άποψη ότι αντιστοίχως προς τις δοσολογικές συστάσεις προς τους ενήλικες και τους εφήβους σχετικά με τη χρήση της EMLA στο δέρμα των γεννητικών οργάνων, πρέπει να προστεθούν στη συγκεκριμένη παράγραφο πληροφορίες περί αποφυγής της χρήσης της κρέμας στα γεννητικά όργανα παιδιών. Η διατύπωση που συμφωνήθηκε είχε ως εξής: «Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης της EMLA στο δέρμα και στον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων δεν έχουν καταδειχθεί για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Τα διαθέσιμα παιδιατρικά δεδομένα δεν καταδεικνύουν επαρκή αποτελεσματικότητα στην επέμβαση περιτομής».

Τέλος, οι ηλικιακές κατηγορίες τροποποιήθηκαν ώστε να συμφωνούν προς το επεξηγηματικό σημείωμα για την κλινική μελέτη των φαρμακευτικών προϊόντων στον παιδιατρικό πληθυσμό - CPMR/ICH/2711/99 και να αντανakλούν τον βαθμό ωρίμανσης της NADH αναγωγάσης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Η αντένδειξη που προτάθηκε από τον ΚΑΚ και εγκρίθηκε από τη CHMP ήταν *«Υπερευαίσθησία στη λιδοκαΐνη ή/και στην πριλοκαΐνη ή στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.»*. Η συγκεκριμένη διατύπωση ήταν σύμφωνη προς τη διατύπωση της βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP) της τελευταίας διαδικασίας συνεργασίας.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πρόταση η οποία ήταν σύμφωνη προς τη διατύπωση της βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP) της τελευταίας διαδικασίας συνεργασίας. Επιπλέον, εγκρίθηκαν οι πληροφορίες σχετικά με τη παλμική οξυμετρία και τα αντίδοτα για την ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης.

Η προτεινόμενη διατύπωση για τις υπόλοιπες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις (π.χ. εφαρμογή σε ανοιχτά τραύματα, ατοπική δερματίτιδα, εφαρμογή πλησίον των ματιών ή σε τυμπανική μεμβράνη που έχει υποστεί βλάβη) κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Η CHMP ζήτησε την προσθήκη προειδοποίησης για τον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά τον μέγιστο αριθμό δόσεων εντός χρονικού διαστήματος 24 ωρών. Συμφωνήθηκε η ακόλουθη διατύπωση: *«Σε νεογνά/βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών παρατηρείται συχνά παροδική και κλινικά ασήμαντη αύξηση των επιπέδων μεθαιμοσφαιρίνης έως και 12 ώρες μετά την εφαρμογή της EMLA εντός του συνιστώμενου εύρους δοσολογίας. Σε περίπτωση υπέρβασης της συνιστώμενης δόσης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω μεθαιμοσφαιριναιμίας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 4.9)»*.

Η CHMP συμφώνησε να παραθέσει σημείωση σχετικά με τη «νύξη της πτέρνας» στην παράγραφο 4.4 σύμφωνα με την βασική εικόνα ασφάλειας (CSP) που συμφωνήθηκε στις 24 Σεπτεμβρίου 2012. Η τελική διατύπωση έχει ως εξής: *«Οι μελέτες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα της EMLA στη νύξη της πτέρνας σε νεογνά»*.

Τέλος, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι η μη σύσταση της χρήσης της EMLA στα γεννητικά όργανα παιδιών πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.4, καθώς και σύμφωνα με τη διατύπωση της παραγράφου 4.2.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πρόταση η οποία ήταν σύμφωνη προς τη διατύπωση της συμφωνηθείσας βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP) (IE/H/PSUR/0019/002), η οποία κρίθηκε γενικά αποδεκτή από τη CHMP. Ωστόσο, η επιτροπή επεσήμανε ότι σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ, η

συγκεκριμένη παράγραφος πρέπει να διατυπωθεί με τον απλούστερο δυνατό τρόπο ώστε να υπογραμμίζει τις αλληλεπιδράσεις σε μια πρακτική σύσταση περί της χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η πρόταση του ΚΑΚ περιελάμβανε τα αποτελέσματα μίας μελέτης για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Ωστόσο, η CHMP δήλωσε ότι οι πληροφορίες για τον παιδιατρικό πληθυσμό δεν πρέπει να περιορίζονται στα δεδομένα μίας μόνο μελέτης. Είναι προτιμότερη η εξής δήλωση: *«Δεν έχουν διενεργηθεί σε παιδιά ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης. Οι αλληλεπιδράσεις ενδέχεται να είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στον ενήλικο πληθυσμό»*.

Επιπλέον, διατυπώθηκε η σύσταση ότι στη συγκεκριμένη παράγραφο πρέπει να συμπεριληφθεί κατάλογος με τα πιο συχνά συγχωρηγούμενα φάρμακα που σχετίζονται με τον πληθυσμό για τον οποίο συνταγογραφούνται, ενώ παράλληλα θα πρέπει να καθίσταται σαφές ότι ο εν λόγω κατάλογος είναι ενδεικτικός. Ο ΚΑΚ πρότεινε τη συμπερίληψη των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται συχνότερα στην παιδιατρική πρακτική (π.χ. σουλφοναμίδες, νιτροφουραντοΐνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη), η οποία εγκρίθηκε από τη CHMP.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ ήταν η διατύπωση της βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP) που συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της τελευταίας διαδικασίας συνεργασίας για την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) (ΙΕ/Η/PSUR/0019/002) με προσθήκες σύμφωνα προς το πλέον πρόσφατο πρότυπο έγγραφο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των κειμένων (QRD) και στις οποίες να περιλαμβάνεται σύσταση για τις έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες.

Η CHMP ενέκρινε το προτεινόμενο κείμενο για τη γονιμότητα και τον θηλασμό.

Η CHMP δεν υποστήριξε απόλυτα την πρόταση για την παράγραφο σχετικά με την κύηση καθώς δεν ευθυγραμμίζονταν με τη διατύπωση της κατευθυντήριας γραμμής για τις ΠΧΠ. Επιπλέον, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της EMLA σε έγκυες γυναίκες, συνιστάται η προσθήκη μιας πιο προσεκτικής διατύπωσης και η αναφορά σε δεδομένα από μελέτες σε ζώα (αν και δεν σχετίζονται με εφαρμογή στο δέρμα).

Ο ΚΑΚ υπέβαλε επικαιροποιημένο κείμενο σχετικά με την κύηση λαμβάνοντας υπόψη τα σχόλια της CHMP και η επιτροπή ενέκρινε τη νέα διατύπωση.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Παράγραφος 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ο ΚΑΚ πρότεινε το ακόλουθο εναρμονισμένο κείμενο ΠΧΠ βάσει της συμφωνηθείσας βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP), το οποίο ενέκρινε η CHMP:

«Η EMLA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών όταν χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις».

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η διατύπωση της βασικής εικόνας ασφάλειας (CSP) που συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της τελευταίας διαδικασίας συνεργασίας και των προσφάτων Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) αποτέλεσε τη βάση για το εναρμονισμένο κείμενο που προτάθηκε από τον ΚΑΚ. Η εναρμονισμένη παιδιατρική διατύπωση προέρχεται από την ΠΧΠ του Ηνωμένου Βασιλείου.

Η CHMP συμφώνησε εν γένει με το κείμενο που πρότεινε ο ΚΑΚ. Ωστόσο, υπήρχε απόκλιση στον πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών, στην παράγραφο «*διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*». Ο ΚΑΚ ανέφερε ως σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια την «*αναφυλακτική αντίδραση (στις πιο σοβαρές περιπτώσεις αναφυλακτικό σοκ)*». Η CHMP επεσήμανε ότι, αντιστοίχως, στη βασική εικόνα ασφάλειας (CSP) και στη γερμανική ΠΧΠ γίνεται αναφορά σε «*αλλεργικές αντιδράσεις (στις πιο σοβαρές περιπτώσεις αναφυλακτικό σοκ)*». Ο ΚΑΚ συμφώνησε ότι ο όρος «*αναφυλακτική αντίδραση*» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τις αλλεργικές αντιδράσεις. Ωστόσο, δεδομένου ότι δεν υπάρχει προτιμώμενος όρος (PT) για τις «*αλλεργικές αντιδράσεις*» στην ισχύουσα κωδικοποίηση MedDRA (έκδοση 17), θα προτιμηθεί ο όρος «*υπερευαισθησία*». Η πρόταση αυτή εγκρίθηκε από τη CHMP.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Η διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ ήταν η διατύπωση της βασικής εικόνας ασφαλείας (CSP) που συμφωνήθηκε στο πλαίσιο της τελευταίας διαδικασίας συνεργασίας για την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ). Το συγκεκριμένο κείμενο εγκρίθηκε από τη CHMP με την προσθήκη της ακόλουθης παραγράφου.

«Πρέπει να δίδεται προσοχή στο γεγονός ότι οι τιμές της παλμικής οξυμετρίας ενδέχεται να υπερεκτιμούν τον πραγματικό κορεσμό οξυγόνου σε περίπτωση αυξημένου κλάσματος μεθαιμοσφαιρίνης. Ως εκ τούτου, σε περιπτώσεις υπόνοιας μεθαιμοσφαιριναιμίας, συνιστάται παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου με ανθρακοξυμετρία».

Επίσης, στην παράγραφο 4.9 προστέθηκε παραπομπή στην παράγραφο 4.4, ως ακολούθως: «*Σε περίπτωση κλινικά σημαντικής μεθαιμοσφαιριναιμίας πρέπει να χορηγείται κυανό του μεθυλενίου μέσω αργής ενδοφλέβιας έγχυσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)*».

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η διατύπωση στην παράγραφο 5.1 βασίζεται στο βασικό δελτίο δεδομένων (CDS) του ΚΑΚ με ορισμένες αναδιατάξεις ελάσσονος σημασίας ώστε το κείμενο να εμφανίζεται ανά αντίστοιχη ένδειξη (ήτοι δέρμα, βλεννογόνο γεννητικών οργάνων, έλκη κάτω άκρων).

Στη συγκεκριμένη παράγραφο περιλήφθηκαν δεδομένα σχετικά με την αγγειακή απόκριση και την ευκολία φλεβοπαρακέντησης, περιλαμβανομένου του πάχους του δέρματος, κυρίως για να απαντηθούν συχνά ερωτήματα σχετικά με την επίδραση της EMLA στις τεχνικές αποδόσεις των αγγειακών παρακεντήσεων. Οι εν λόγω πληροφορίες εξηγούν τη χρονική πορεία των δυναμικών επιδράσεων και τον τρόπο με τον οποίο οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας μπορούν να προσαρμοστούν προκειμένου να διευκολυνθούν οι επεμβάσεις.

Σε ό,τι αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, η CHMP συμφώνησε να προστεθεί παράγραφος η οποία θα περιγράφει την αλληλεπίδραση της EMLA με εμβόλια. Επίσης, η CHMP εισηγήθηκε τη σύμπτυξη των αναλυτικών περιγραφών της μελέτης για τον παιδιατρικό πληθυσμό και την παροχή μιας πιο ολοκληρωμένης επισκόπησης του συναφούς προγράμματος παιδιατρικής μελέτης και των συναφών παιδιατρικών χαρακτηριστικών. Επίσης, λόγω της μη προβλεπόμενης χρήσης της EMLA στις

παιδιατρικές επεμβάσεις περιτομής, συμφωνήθηκε η προσθήκη της δήλωσης της SE/W/008/pdWS/001 σύμφωνα με την οποία τα διαθέσιμα παιδιατρικά δεδομένα δεν καταδεικνύουν επαρκή αποτελεσματικότητα κατά τις επεμβάσεις περιτομής.

Γενικά, ο ΚΑΚ πρότεινε μια νέα ολοκληρωμένη επισκόπηση, περιλαμβανομένης μιας δήλωσης σχετικά με τις επεμβάσεις περιτομής, την οποία ενέκρινε η CHMP με ορισμένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η διατύπωση στην παράγραφο 5.2 βασίζεται στο βασικό δελτίο δεδομένων (CDS) του ΚΑΚ με ορισμένες τροποποιήσεις. Σε σύγκριση με το βασικό δελτίο δεδομένων (CDS), προτάθηκε η εισαγωγή επιπρόσθετης παραγράφου με υπότιτλο σχετικά με την επανειλημμένη εφαρμογή σε έλκη κάτω άκρων. Η πρόταση αυτή συζητήθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συνεργασίας για την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) και συμφωνήθηκε η σχετική προσθήκη στην εν λόγω παράγραφο. Επίσης, προστέθηκε εισαγωγική παράγραφος η οποία περιγράφει τις διαφορές στην κατανομή και στις επακόλουθες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μεταξύ λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης, καθώς και περιγραφή της επίδρασης του εξαρτώμενου από την απορρόφηση ρυθμού μεταβολισμού και αποβολής. Σε διάφορες εθνικές ΠΧΠ υπήρχε μια πρόσθετη πρόταση σε ό,τι αφορά τα ανώτατα όρια συγκέντρωσης στο πλάσμα για τα συμπτώματα της τοξικότητας τοπικών αναισθητικών, η οποία και προτάθηκε να συμπεριληφθεί ώστε το εύρος των αναφερθεισών συγκεντρώσεων να ενταχθεί στο γενικό πλαίσιο των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Όλες οι εν λόγω τροποποιήσεις κρίθηκαν συναφείς και εγκρίθηκαν από τη CHMP.

Η CHMP συμφώνησε με τη μη συμπερίληψη στην παράγραφο 4.2 της μέγιστης δόσης ή της μέγιστης επιφάνειας εφαρμογής. Ωστόσο, πρότεινε να προστεθούν εν συντομία οι διαθέσιμες πληροφορίες στην παράγραφο 5.2, καθώς αυτό μπορεί να φανεί χρήσιμο στους συνταγογράφους. Συμφωνήθηκε το ακόλουθο κείμενο: *«Σύμφωνα με μελέτες μεταμόσχευσης δέρματος μερικού πάχους σε ενήλικες, η εφαρμογή για χρονικό διάστημα έως 7 ωρών και 40 λεπτών σε επιφάνεια μηρού ή βραχίονα έως 1.500 cm² οδηγεί σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα οι οποίες δεν υπερβαίνουν τα 1,1 µg/mL λιδοκαΐνης και 0,2 µg/mL πριλοκαΐνης».*

Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, ο ΚΑΚ πρότεινε ένα κείμενο στο οποίο θα αναφέρονται οι συγκεντρώσεις της λιδοκαΐνης και της πριλοκαΐνης στο πλάσμα ανά ηλικιακή ομάδα, περιλαμβανομένης της εφαρμοζόμενης ποσότητας κρέμας και του χρονικού διαστήματος εφαρμογής επί του δέρματος. Η CHMP συμφώνησε με τη συμπερίληψη των εν λόγω πληροφοριών υπό μορφή πίνακα, για την ευχερέστερη κατανόηση και ανάγνωσή τους.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η διατύπωση στην παράγραφο 5.3 βασίζεται στην αναμενόμενη αλλαγή στο βασικό δελτίο δεδομένων (CDS) του ΚΑΚ από «μεταλλαξιογόνο» σε «γονοτοξικό», καθώς και στην προσθήκη δεδομένων σχετικά με τη γονιμότητα. Γενικά, η προτεινόμενη διατύπωση έγινε αποδεκτή από την CHMP, με ελάχιστες τροποποιήσεις.

Η τελική διατύπωση που συμφωνήθηκε για τη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

Επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκαν και ευθυγραμμίστηκαν με την εγκεκριμένη εναρμονισμένη ΠΧΠ, όπως προαναφέρθηκε και όπως αποτυπώνονται στο παράρτημα III.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της (των) άδειας(αδειών) κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι:

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK
- η επιτροπή εξέτασε τις διαπιστωθείσες αποκλίσεις για την κρέμα EMLA και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες της σε ό,τι αφορά τις θεραπευτικές ενδείξεις, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ
- η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ σχετικά με τις κλινικές μελέτες, τα μετεγκριτικά δεδομένα και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία προς τεκμηρίωση της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος
- η επιτροπή ενέκρινε την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που προτάθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας,

η CHMP εισηγήθηκε για την κρέμα EMLA και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες της (βλέπε παράρτημα I) την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα III.