

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af  
betingelserne for markedsføringstilladelsen**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af EMLA creme og relaterede navne (se bilag I)

EMLA er et fast kombinationsprodukt bestående af en olie i vand-emulsion og eutektisk blanding af lige dele (efter vægt) lidocain og prilocain, hvert af dem i en koncentration på 2,5 %. Begge aktive indholdsstoffer er lokalanæstetika af amidtypen, som længe har været anvendt i klinikken. EMLA frembringer dermal anæstesi ved at frigive lidocain og prilocain fra cremen til epidermis og dermis og til de dermale smertereceptorer og nerveterminaler. Lidocain og prilocain stabiliserer neuronernes membraner ved at hæmme den ionfluks, der er nødvendig til initiering og ledning af impulser, og bevirker derved lokalanæstesi.

EMLA blev først godkendt i Sverige i 1984 og er på nuværende tidspunkt nationalt godkendt i 22 lande i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS): Østrig, Belgien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Irland, Italien, Letland, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Polen, Portugal, Spanien, Sverige og Det Forenede Kongerige samt Island og Norge.

Som resultat af gennemførelsen af udfaldet af den pædiatriske arbejdsdelingsprocedure SE/W/008/pdWS/001 (artikel 45 i forordning (EF) nr. 1901/2006) er der fundet afvigelser mellem produktresuméerne for dette produkt i punkt 4.1 og 4.2 samt de tilsvarende afsnit i indlægssedlen. På denne baggrund foretog Tyskland (BfArM) officielt en indbringelse til CHMP/EMA's sekretariat i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for at ophæve afvigelse mellem de nationalt godkendte produktinformationer og dermed harmonisere de divergerende produktinformationer i EU.

CHMP stillede en række spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen og påpegede de afsnit i produktresuméerne, hvor der var afvigelser. Harmoniseringen af produktresuméerne skete under hensyntagen til alle relevante terapeutiske og regulatoriske retningslinjer i EU. Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen afspejlede den nyeste videnskabelige viden og var baseret på markedsføringstilladelsesindehaverens centrale datablad (CDS), den vedtagne ordlyd af den centrale sikkerhedsprofil (CSP) ved den seneste PSUR-arbejdsdelingsprocedure (IE/H/PSUR/0019/002) og resultatet af den pædiatriske arbejdsdelingsprocedure (SE/W/008/pdWS/001).

Hovedpunkterne i drøftelserne af harmoniseringen af de forskellige punkter i produktresuméet er sammenfattet nedenfor.

#### Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer

##### Overfladeanalgesi af hud

- *Voksne*

Indikationen "*overfladeanalgesi af hud*" er godkendt i alle lande, hvor EMLA har en markedsføringstilladelse. Der er visse sproglige afvigelser mellem landene såsom "*lokanæstesi*", "*overfladeanalgesi*" og "*topikal anæstesi*". I de fleste lande anføres som eksempler "*indføring af kanyler, f.eks. til intravenøse katetre eller blodprøvetagning*" og "*superficielle kirurgiske indgreb*".

CHMP anså "*topikal analgesi*" for den optimale beskrivelse. Virkningen ved indikationer i forbindelse med intakt hud såsom "*indføring af kanyler*" og "*superficielle kirurgiske procedurer*" er påvist i en række kliniske undersøgelser og kan godtages.

- *Pædiatrisk population*

Efter den pædiatriske arbejdsdelingsprocedure SE/W/008/pdWS/001 er anvendelsen af EMLA til "*overfladeanalgesi af hud*" hos pædiatriske patienter indført nationalt i langt størstedelen af medlemsstaterne.

CHMP bemærkede, at der er en del kliniske data til støtte for "overfladeanalgesi af hud ved indføring af kanyler, f.eks. til intravenøse katetre eller blodprøvetagning, og ved superficielle kirurgiske procedurer" hos den pædiatriske population. For indikationer til intakt hud såsom venepunktur og vaccination er virkningen og sikkerheden dokumenteret i en række kliniske undersøgelser hos børn og kunne godkendes.

I de fleste lande er følgende aldersgrupper godkendt: nyfødte 0-2 måneder, småbørn 3-11 måneder og børn 1-11 år. Unge  $\geq 12$  år har ikke tidligere været omfattet af produktresuméerne bortset fra to lande. CHMP fandt, at anvendelsen hos unge specifikt underbygges af kliniske undersøgelser med evidens for ligheden hos voksne og unge i tykkelsen af stratum corneum (den hastighedsbegrænsende barriere for perkutan absorption).

Den endelige vedtagne ordlyd af indikationen "overfladeanalgesi af hud" var:

*"Overfladeanalgesi af hud ved  
- indføring af kanyler, f.eks. til intravenøse katetre eller blodprøvetagning  
- superficielle kirurgiske indgreb  
hos voksne og hos den pædiatriske population."*

#### Overfladeanalgesi af den genitale slimhinde

Der er visse sproglige forskelle mellem de nationale tekster, men CHMP fandt, at "overfladeanalgesi af den genitale slimhinde" var den optimale beskrivelse.

CHMP fandt, at virkningen hos voksne var godtgjort i en række kliniske undersøgelser for indikationer vedrørende den genitale slimhinde såsom påføring før superficielle kirurgiske indgreb og før infiltrationsanæstesi.

Den specificerede anvendelse på den genitale slimhinde hos unge er omfattet af produktresuméet i to lande. Der er klinisk behov for anvendelse af EMLA til overfladeanalgesi af den genitale slimhinde hos denne population.

CHMP vedtog at harmonisere indikationen for den genitale slimhinde, så anvendelse hos unge indgår. Udvalget bemærkede desuden, at data vedrørende virkning hos voksne ved denne indikation kan ekstrapoleres til unge. Der blev i øvrigt ikke fundet sikkerhedsmæssige problemer hos populationen under 12 år ved anvendelse af EMLA på den genitale slimhinde, forudsat at der blev anvendt den korrekte dosis. Den vedtagne endelige ordlyd var:

*"Overfladeanalgesi af genital slimhinde, f.eks. før superficielle kirurgiske indgreb eller før infiltrationsanæstesi, hos voksne og unge  $\geq 12$  år."*

#### Overfladeanalgesi af bensår

Virkningen af EMLA ved mekanisk (skarp) debridering af bensår er dokumenteret i en række kliniske undersøgelser. CHMP godtog derfor markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til denne indikation med tilføjelse af den pågældende population (dvs. kun voksne). Den vedtagne ordlyd var således "overfladeanalgesi af bensår for at lette mekanisk rensning/debridering kun hos voksne."

### **Punkt 4.2 – Dosering og administration**

#### *Voksne og unge*

De harmoniserede oplysninger om dosering og påføringstid blev af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagt i tabelform for hver indikation (dvs. hud, genital slimhinde, bensår) og hver tilsvarende procedure.

## Hud

- *Mindre indgreb, f.eks. indføring af kanyler og kirurgisk behandling af lokale læsioner*

Der var visse afvigelser mellem ordlyden i nogle lande (f.eks. traumer eller læsioner og superficielle kirurgiske indgreb, mindre abnormiteter), men CHMP vedtog ovenstående ordlyd, der nøje svarer til, hvad der er godkendt i størstedelen af landene. Den godkendte dosering og påføringstid var "2 g (ca. halvdelen en 5 g tube) eller ca. 1,5 g/10 cm<sup>2</sup> i 1-5 timer". Denne dosering var tidligere godkendt og underbygges af det kliniske undersøgelsesprogram. CHMP kunne godtage den kliniske begrundelse for doseringen hos unge, der henviser til ligheden i tykkelsen af stratum corneum (den hastighedsbegrænsende barriere for perkutan absorption) hos voksne og unge.

- *Dermale indgreb på nybarberet hud på store kropsoverflader (f.eks. fjernelse af hår med laser (påføres af patienten selv))*

Den foreslåede ordlyd vedrørende anvendelse på nybarberet hud på store kropsoverflader og den foreslåede dosering er tidligere godkendt og er i overensstemmelse med de centrale sikkerhedsoplysninger (CSP), der er godkendt i 2012. Ordlyden blev af klarhedshensyn forbedret med tilføjesen "påføres af patienten selv".

- *Dermale indgreb på større overflader i hospitalsomgivelser f.eks. delhudtransplantation*

CHMP tilsluttede sig forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, da det var i overensstemmelse med ordlyden i størstedelen af landene. Doseringen "Ca. 1,5-2 g/10 cm<sup>2</sup> i 2-5 timer" var tidligere godkendt og er i overensstemmelse med de centrale sikkerhedsoplysninger, der blev godkendt i 2012. Den foreslåede harmoniserede tekst foreskriver ikke en maksimal dosis eller et maksimalt behandlet areal. CHMP bemærkede, at der ikke kan udledes et maksimalt behandlet areal, men vedtog en kortfattet angivelse af de foreliggende oplysninger i punkt 5.2, da dette kan være nyttigt for den ordinerende læge.

- *Hud på mandlige og kvindelige kønsorganer – før injektion af lokalanæstetika*

CHMP tilsluttede sig forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, da det var i overensstemmelse med ordlyden i størstedelen af landene. Doseringen var tidligere godkendt og er i overensstemmelse med de centrale sikkerhedsoplysninger vedtaget i 2012. CHMP tilsluttede sig en påføringstid på 15 minutter for de mandlige kønsorganer, da den tynde hud på de mandlige kønsorganer giver hurtigere absorption end anden hud. For hud på kvindelige kønsorganer blev der tilføjet en fodnote om, at påføring af EMLA alene i 60 eller 90 minutter ikke giver tilstrækkelig anæstesi til termokauterisation eller diatermi af genitale vorter.

## Genital slimhinde

Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til en harmoniseret ordlyd for de to procedurer, dvs. "kirurgisk behandling af lokale læsioner, f.eks.. fjernelse af kønsvorter (condylomata acuminata) og før injektion af lokalanæstetika" samt "før cervikal abrasio" kunne godkendes af CHMP, da det svarede til ordlyden i størstedelen af landene. I en række kliniske undersøgelser er der desuden påvist virkning ved indikationer vedrørende genital slimhinde, således anvendelse før superficielle kirurgiske procedurer eller før infiltrationsanæstesi. Den foreslåede dosering og påføringstid for hver af ovennævnte procedurer blev ligeledes godkendt og var i overensstemmelse med den godkendte ordlyd i størstedelen af landene.

## Bensår

- *Mekanisk rensning/debridering*

Ordlyden "mekanisk rensning/debridering" svarer til ordlyden i størstedelen af landene. Den foreslåede dosering og påføringstid er tidligere godkendt og veldokumenteret.

### *Pædiatrisk population*

Vedrørende dosering og påføringstid for pædiatriske patienter forelagde markedsføringstilladelsesindehaveren i tabelform oplysninger for hver aldersgruppe og hvert tilknyttet indgreb.

Den anvendte dosering til mindre indgreb såsom indføring af kanyler og kirurgisk behandling af lokale læsioner hos den pædiatriske population er tidligere harmoniseret i de fleste lande. Der var dog visse afvigelser mellem de nationale produktresuméer hvad angår den yngste aldersgruppe og angivelse af et mindste anbefalet dosisinterval.

Generelt kunne CHMP godkende den foreslåede dosering til pædiatrisk anvendelse bortset fra doseringshyppigheden hos populationen mellem 0 og 3 måneder. CHMP finder, at der hos denne aldersgruppe kun bør doseres én gang hver 24 timer, og at denne begrænsning bør angives i dette punkt i produktresuméet. En tilsvarende begrænsning (med cave) for børn over tre måneder fandtes ligeledes nødvendig. Den vedtagne endelige ordlyd var således: *"Hos fuldbårne nyfødte og spædbørn under 3 måneder må kun påføres en enkelt dosis i løbet af en 24-timers periode. Til børn over 3 måneder kan der gives højst 2 doser med mindst 12 timers mellemrum i løbet af en 24-timers periode, se punkt 4.4 og 4.8."*

CHMP fandt desuden, at der i lighed med dosisbefalingerne til anvendelse på genital hud hos voksne og unge bør indsættes en bemærkning om, at EMLA frarådes anvendt på genital hud på børn. Den vedtagne ordlyd var: *"Sikkerheden og virkningen af EMLA på genital hud og genital slimhinde er ikke godtgjort hos børn under 12 år. De foreliggende pædiatriske data viser ikke tilfredsstillende virkning ved omskæring."*

Endelig blev aldersgrupperne rettet i overensstemmelse med vejledningen om klinisk undersøgelse af lægemidler hos den pædiatriske population (CPMP/ICH/2711/99) og for at afspejle graden af modenhed af NADH-reduktase hos pædiatriske patienter.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

### **Afsnit 4.3 – Kontraindikationer**

CHMP godkendte den af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede kontraindikation:

*"Overfølsomhed over for lidocain og/eller prilocain eller lokalanæstetika af amidtypen eller for nogen af hjælpestofferne i punkt 6.1."* Denne ordlyd var i nøje overensstemmelse med de seneste centrale sikkerhedsoplysninger (CSP) fra arbejdsdelingsproceduren.

### **Afsnit 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et forslag svarende til ordlyden af de seneste centrale sikkerhedsoplysninger (CSP) fra arbejdsdelingsproceduren. Desuden er der vedtaget oplysninger om pulsoxymetri og modgift ved glucose-6-phosphat-dehydrogenasemangel.

CHMP kunne godtage den foreslåede ordlyd af øvrige vejledninger og forholdsregler (f.eks. påføring på åbne sår, atopisk dermatitis, påføring nær øjnene eller på en defekt trommehinde).

CHMP anmodede om, at der blev indsat en advarsel for den pædiatriske population vedrørende det maksimale antal doser i løbet af 24 timer. Der blev vedtaget følgende ordlyd: *"Hos nyfødte/småbørn under 3 måneder ses ofte forbigående, klinisk ubetydelig stigning i methæmoglobin i op til 12 timer efter*

*påføring af EMLA i den anbefalede dosering. Hvis den anbefalede dosis overskrides, bør patienterne overvåges for systemiske bivirkninger sekundære til methæmoglobinæmi (se punkt 4.2, 4.8 og 4.9)."*

CHMP vedtog at medtage bemærkningen om "hælbloodprøve" i punkt 4.4 i overensstemmelse med de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger af 24. september 2012. Den endelige ordlyd er "*De foretagne undersøgelser har ikke kunnet godtgøre virkningen af EMLA ved hælbloodprøvetagning hos nyfødte*".

Endelig fandt CHMP, at det i punkt 4.4 ligeledes burde frarådes at anvende EMLA på genital hud hos børn i overensstemmelse med ordlyden i punkt 4.2.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

#### **Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsatte et forslag, der var i overensstemmelse med den vedtagne ordlyd af de centrale sikkerhedsoplysninger (IE/H/PSUR/0019/002), og som CHMP generelt kunne godtage. Udvalget påpegede dog, at dette punkt i henhold til vejledningen om produktresuméer burde fremlægges på en så enkelt måde som muligt, så at det fremhæver interaktionerne og munder ud i en praktisk anbefaling om lægemidlets anvendelse.

Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen indeholdt resultater af en enkelt undersøgelse hos den pædiatriske population, men CHMP anførte, at oplysninger vedrørende den pædiatriske population ikke kun burde bestå i data fra en enkelt undersøgelse. Der foretrækkes en angivelse såsom "*Der er ikke foretaget specifikke interaktionsundersøgelser hos børn. Der forventes samme interaktioner som hos den voksne population*".

Desuden anbefalede det, at dette punkt indeholder en liste over de hyppigste samtidigt anvendte lægemidler, der er relevante for den population, de ordineres til, idet det nævnes, at listen ikke er udtømmende. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at nævne sædvanligt anvendte lægemidler i pædiatrisk praksis (f.eks. sulfonamider, nitrofuradantin, phenytoin, phenobarbital), hvilket godkendtes af CHMP.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

#### **Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning**

Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til ordlyden var den samme som den vedtagne ordlyd af de centrale sikkerhedsoplysninger fra den seneste PSUR-arbejdsdelingsprocedure (IE/H/PSUR/0019/002) med tilføjelser, der retter den ind efter den nyeste QRD-skabelon, og med en anbefaling for gravide og ammende kvinder.

Den foreslåede tekst vedrørende fertilitet og amning blev godkendt af CHMP.

CHMP støttede ikke fuldstændigt forslaget til afsnittet om graviditet, da det ikke var i overensstemmelse med ordlyden i vejledningen om produktresuméer. Da der ikke foreligger tilstrækkelige data om anvendelse af EMLA hos gravide kvinder, foreslås der desuden en mere forsigtig ordlyd, og at dyreundersøgelser omtales, selv om de ikke vedrører dermal påføring.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde en ajourført tekst vedrørende graviditet under hensyntagen til kommentarerne fra CHMP, og den nye ordlyd blev godkendt af udvalget.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

#### **Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog følgende harmoniserede tekst til produktresuméet svarende til de vedtagne centrale sikkerhedsoplysninger. CHMP godkendte følgende ordlyd, som blev foreslået af markedsføringstilladelsesindehaveren:

*“EMLA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når det anvendes i de anbefalede doser”.*

#### **Afsnit 4.8 – Bivirkninger**

Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til ordlyden af en harmoniseret tekst byggede på den seneste arbejdsdelingsprocedure og de nylige PSUR. Den harmoniserede pædiatriske ordlyd er uddraget af produktresuméet for Det Forenede Kongerige

CHMP kunne generelt tilslutte sig markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til teksten. Der var dog en afvigelse i afsnittet *“immunsystemet”* i tabellen over bivirkninger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen angav som en sjælden bivirkning *“anafylaktisk reaktion (i de sværeste tilfælde anafylaktisk shock)”*. CHMP kommenterede, at der i de centrale sikkerhedsoplysninger og i det tyske produktresumé i stedet står *“allergiske reaktioner (i de sværeste tilfælde anafylaktisk shock)”*. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vedgik, at *“anafylaktisk reaktion”* ikke burde anvendes i stedet for allergiske reaktioner; da der imidlertid ikke er nogen foretrukken term (PT) for *“allergiske reaktioner”* i det gældende MedDRA-kodesystem (version 17), vil PT-terminen *“hypersensitivitet”* blive anvendt i stedet. Dette blev godkendt af CHMP.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

#### **Punkt 4.9 – Overdosering**

Markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til ordlyden var den vedtagne ordlyd i de centrale sikkerhedsoplysninger fra den seneste PSUR-arbejdsdelingsprocedure. Denne tekst blev godkendt af CHMP med tilføjelse af nedenstående afsnit.

*“Der gøres opmærksom på, at pulsoxymetri kan overvurdere den faktiske iltmætning ved øget andel af methæmoglobin; ved mistanke om methæmoglobinæmi kan co-oxymetri derfor være mere velegnet til overvågning af iltmætningen”.*

I punkt 4.9 blev der desuden indsat følgende henvisning til punkt 4.4: *“Klinisk betydningsfuld methæmoglobinæmi bør behandles med langsom intravenøs injektion af methylenblåt (se også pkt. 4.4)”*.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

#### **Afsnit 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber**

Ordlyden i punkt 5.1 er baseret på markedsføringstilladelsesindehaverens centrale datablad (CDS), dog er der foretaget mindre redaktionelle ændringer, så teksten anføres for hver indikation (dvs. hud, genital slimhinde, bensår).

Data om vaskulær respons og lethed af venepunktur, herunder hudtykkelse, indgik hovedsagelig i dette punkt for at svare på ofte stillede spørgsmål om virkningen af EMLA på den tekniske udførelse af

karpunktur. Disse oplysninger forklarer tidsforløbet af de dynamiske effekter, og hvordan sundhedspersoner kan tilpasse sig derefter for at lette indgrebene.

For den pædiatriske population vedtog CHMP at indsætte et afsnit om interaktionen mellem EMLA og vacciner. CHMP anbefalede desuden at afkorte de detaljerede beskrivelser af de kliniske undersøgelser hos den pædiatriske population for at give et mere dækkende overblik over det kliniske pædiatriske undersøgelsesprogram og de relevante egenskaber ved pædiatrisk anvendelse. På baggrund af den ikke godkendte anvendelse af EMLA til pædiatrisk omskæring blev det derudover vedtaget at indsætte en angivelse fra SE/W/008/pdWS/001 af, at de foreliggende pædiatriske data ikke godtgør tilfredsstillende virkning ved omskæring.

Overordnet foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en ny fyldestgørende oversigt, herunder erklæringen om omskæring, hvilket godkendtes af CHMP med visse mindre ændringer.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

### **Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber**

Ordlyden i punkt 5.2 bygger på markedsføringstilladelsesindehaverens centrale datablad med visse ændringer. Der blev foreslået, at et supplerende underafsnit om gentagen påføring på bensår skulle sammenholdes med det centrale datablad; dette blev drøftet under PSUR-arbejdsdelingen, og det vedtoges at indsætte det i dette punkt. Desuden er tilføjet et indledende afsnit om forskellene mellem lidocain og prilocain i fordeling og efterfølgende plasmakoncentrationer og en beskrivelse af virkningen af absorptionsafhængig metaboliserings- og udskilleleshastighed. Flere af de nationale produktresuméer indeholdt derudover et loft for plasmakoncentrationen med henblik på toksiske symptomer fra lokalanæstetika, og dette blev også foreslået medtaget for at sætte de angivne koncentrationer i sammenhæng. Alle disse ændringer blev anset for relevante af CHMP og blev godkendt.

CHMP tilsluttede sig, at der ikke angives en maksimal dosis eller et maksimalt behandlet areal i punkt 4.2, men foreslog en kortfattet angivelse af de foreliggende oplysninger i punkt 5.2, da dette kan være nyttigt for den ordinerende læge. Der blev vedtaget følgende ordlyd: *"I undersøgelser ved delhudtransplantationer hos voksne medførte påføring i op til 7 timer og 40 minutter på låret eller overarmen på et areal på op til 1 500 cm<sup>2</sup> spidsplasmakoncentrationer på ikke over 1,1 µg/ml lidocain og 0,2 µg/ml prilocain."*

Til den pædiatriske population foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en angivelse af plasmakoncentrationerne af lidocain og prilocain for hver aldersgruppe, herunder den påførte mængde creme og påføringstiden for cremen på huden. CHMP tilsluttede sig at medtage disse oplysninger i tabelformat for at gøre dem klare og letlæselige.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

### **Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata**

Ordlyden i punkt 5.3 bygger på markedsføringstilladelsesindehaverens centrale datablad bortset fra en ændring fra "mutagent" til "genotoksisk" og tilføjelse af oplysninger om fertilitet. Overordnet var CHMP enig i den foreslåede ordlyd med visse mindre ændringer.

Den vedtagne endelige ordlyd af dette punkt i produktresuméet fremgår af bilag III.

### **Etikettering og indlægsseddel**



Etiketteringen og indlægssedlen blev revideret og bragt i overensstemmelse med det vedtagne harmoniserede produktresumé som er omhandlet ovenfor og fremgår af bilag III.

### **Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen (-tilladelserne)**

Eftersom

- udvalget behandlede henvisningen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de konstaterede divergenser for EMLA og relaterede navne vedrørende terapeutiske indikationer, dosering, administrationsvej og de øvrige afsnit af produktresuméerne,
- udvalget gennemgik de data, der er forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelsen om kliniske undersøgelser, data efter markedsføring og den publicerede litteratur som begrundelse for den foreslåede harmonisering af produktinformationen,
- udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelse,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for EMLA og relaterede navne (se bilag I).