

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von EMLA Creme und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Das Kombinationsarzneimittel EMLA ist eine Öl-in-Wasser-Emulsion und eutektische Mischung aus einer fixen Wirkstoffkombination von mit jeweils 2,5 % (nach Gewicht) gleichen Mengen Lidocain und Prilocain. Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um Lokalanästhetika vom Amidtyp mit langjähriger klinischer Erfahrung. EMLA sorgt durch Freisetzung von Lidocain und Prilocain aus der Creme in die epidermalen und dermalen Hautschichten sowie die in der Nähe befindlichen Schmerzrezeptoren und Nervenendigungen für eine Betäubung der Haut. Lidocain und Prilocain stabilisieren neuronale Membranen, indem sie die für die Auslösung und Weiterleitung von Impulsen erforderlichen Ionenflüsse inhibieren und so eine lokale Anästhesie verursachen.

EMLA wurde erstmalig 1984 in Schweden zugelassen und ist derzeit in 22 Ländern des Europäischen Wirtschaftsraums (*European Economic Area*, EEA) national zugelassen: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Spanien, der Tschechischen Republik, dem Vereinigten Königreich und Zypern sowie in Island und Norwegen.

Aufgrund der Umsetzung der Ergebnisse des pädiatrischen Verfahrens zur Arbeitsteilung SE/W/008/pdWS/001 (Artikel 45 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006) wurden verschiedene Abweichungen zwischen den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), und zwar in den Abschnitten 4.1 und 4.2 sowie den zugehörigen Abschnitten der Packungsbeilage, festgestellt. Vor diesem Hintergrund unterrichtete Deutschland (BfArM) das CHMP/EMA-Sekretariat über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG, die zum Ziel hat, die Abweichungen zwischen den national zugelassenen Produktinformationen zu beseitigen und die Produktinformationen EU-weit zu harmonisieren.

Der CHMP richtete sich mit einer Liste von Fragen an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, in der die Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in denen Abweichungen bestanden, aufgezeigt wurden. Die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels berücksichtigte alle relevanten therapeutischen und regulatorischen Richtlinien in der EU. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Vorschläge gaben die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse auf Basis des Kern-Datenblatts (*Core Data Sheet*, CDS) des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der im Kern-Sicherheitsprofil (*Core Safety Profile*, CSP) vereinbarten Formulierung des letzten PSUR (*Periodic Safety Update Report*, periodischer Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimittel(n)-Verfahrens zur Arbeitsteilung (IE/H/PSUR/0019/002) und des Ergebnisses des pädiatrischen Arbeitsteilungsverfahrens (SE/W/008/pdWS/001) wider.

Im Folgenden sind die Hauptpunkte, die bei der Harmonisierung der verschiedenen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erörtert wurden, zusammengefasst.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Topische Anästhesie (Örtliche Betäubung) der Haut

- *Erwachsene*

Die Indikation „*topische Anästhesie (örtliche Betäubung) der Haut*“ ist in allen Ländern, in denen das Inverkehrbringen von EMLA genehmigt ist, zugelassen. Es gibt einige sprachliche Unterschiede in den einzelnen Ländern wie „*lokale Anästhesie (örtliche Betäubung)*“, „*topische Analgesie (örtliche Schmerzausschaltung)*“ und „*topische Anästhesie (örtliche Betäubung)*“. In den meisten Ländern

werden als Beispiele die „Einführung von Nadeln, z.B. von Venenkathetern oder zur Blutentnahme“ und „chirurgische Eingriffe an der Hautoberfläche“ angeführt.

Der CHMP hält die Bezeichnung „topische Anästhesie“ (örtliche Betäubung) für die optimale Beschreibung. Die Wirksamkeit bei Indikationen an intakter Haut wie „Einführung einer Nadel“ und „chirurgische Eingriffe an der Hautoberfläche“ wurde in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen und als akzeptabel angesehen.

- *Kinder und Jugendliche*

Als Folge des pädiatrischen Arbeitsteilungsverfahrens SE/W/008/pdWS/001 wurde von den meisten Mitgliedstaaten für pädiatrische Patienten für EMLA die Anwendungsbezeichnung „topische Anästhesie (örtliche Betäubung) der Haut“ bei auf nationaler Ebene umgesetzt.

Der CHMP stellte fest, dass verschiedene klinische Daten die Aufnahme der Formulierung „örtliche Betäubung der Haut in Verbindung mit der Einführung einer Nadel, z.B. eines Venenkatheters oder zur Blutentnahme bzw. bei chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche“ unter dem Punkt Anwendungsgebiete bei Kindern und Jugendlichen unterstützen. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Indikationen an intakter Haut wie bei Venenpunktion oder Impfung wurden in zahlreichen klinischen Studien mit Kindern nachgewiesen und werden als akzeptabel angesehen.

In den meisten Ländern ist EMLA für die folgenden Altersbereiche zugelassen: Neugeborene von 0 bis 2 Monaten, Säuglinge von 3-11 Monaten und Kinder von 1-11 Jahren. Im Hinblick auf Jugendliche ≥ 12 Jahre war bisher in nur zwei Ländern eine Formulierung in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen worden. Der CHMP stimmte zu, dass die Anwendung bei Jugendlichen durch spezifische klinische Studien unterstützt wird, die den Nachweis liefern, dass das Stratum corneum (die für die perkutane Absorption geschwindigkeitsbestimmende Barriere) bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar dick ist.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für die Indikation „topische Anästhesie (örtliche Betäubung) der Haut“ lautete:

*Topische Anästhesie (Örtliche Betäubung) der Haut in Verbindung mit
- der Einführung einer Nadel, z. B. eines Venenkatheters oder zur Blutentnahme
- chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche
bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.“*

Topische Anästhesie (Örtliche Betäubung) der genitalen Schleimhaut

In den nationalen Texten gibt es einige sprachliche Unterschiede, aber der CHMP hält die Bezeichnung „topische Anästhesie (örtliche Betäubung) der genitalen Schleimhaut“ für die optimale Beschreibung.

Der CHMP war der Ansicht, dass die Wirksamkeit bei Indikationen an der genitalen Schleimhaut wie das Auftragen der Creme vor chirurgischen Eingriffen an der Schleimhautoberfläche oder zur Unterstützung einer Infiltrationsanästhesie bei Erwachsenen in zahlreichen klinischen Studien erwiesen wurde.

Die spezifische Anwendung auf der genitalen Schleimhaut von Jugendlichen war in zwei Ländern in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben. Bei dieser Population besteht ein klinischer Bedarf für die Anwendung von EMLA als Lokalanästhetikum für die genitale Schleimhaut.

Der CHMP stimmte zu, bei der Harmonisierung der Indikation die Anwendung auf der genitalen Schleimhaut von Jugendlichen mitaufzunehmen. Der Ausschuss stellte ferner fest, dass die Wirksamkeitsdaten von Erwachsenen bei dieser Indikation auf Jugendliche extrapoliert werden können. Weiterhin konnten keine Sicherheitsbedenken bezüglich der Anwendung von EMLA auf der genitalen

Schleimhaut von Kindern unter 12 Jahren festgestellt werden, vorausgesetzt, es wurde die korrekte Dosis aufgetragen. Die endgültig vereinbarte Formulierung lautete:

„Topische Anästhesie (Örtliche Betäubung) der genitalen Schleimhaut, z. B. vor chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche oder zur Unterstützung einer Infiltrationsanästhesie bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre.“

Topische Anästhesie (Örtliche Betäubung) bei Geschwüren der Beine (Ulcus cruris)

Die Wirksamkeit von EMLA bei der mechanischen (scharfen) Wundreinigung von Beingeschwüren hat sich in zahlreichen klinischen Studien erwiesen. Aus diesem Grund befürwortete der CHMP den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für diese Indikation bei Nennung der betreffenden Population (d. h. nur Erwachsene). Demzufolge lautete die vereinbarte Formulierung *„Zur topischen Anästhesie (örtlichen Betäubung) von Beingeschwüren, um die mechanische Reinigung/Wundausschneidung bei Erwachsenen zu erleichtern.“*

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche

Die harmonisierten Informationen zu Dosierung und Einwirkdauer wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Indikation (d.h. Haut, genitale Schleimhaut, Beingeschwüre) und zugehörigem Verfahren tabellarisch vorgestellt.

Haut

- *Kleinere Verfahren. z.B. Einführung einer Nadel bzw. chirurgische Behandlung örtlich begrenzter Läsionen*

In einigen Ländern gab es einige Abweichungen in der Formulierung (z. B. Verletzungen oder Läsionen und chirurgische Eingriffe an der Hautoberfläche, kleinere Abnormitäten), aber der CHMP stimmte der oben angegebenen Formulierung zu, da sie mit der in den meisten Ländern zugelassenen übereinstimmte. Die vereinbarte Dosis und Einwirkdauer betrug *„2g (etwa die Hälfte einer 5g-Tube) oder etwa 1,5g/10 cm² für 1 bis 5 Stunden.“* Diese Dosis war zuvor vom klinischen Studienprogramm genehmigt und befürwortet worden. Die klinische Begründung für die Dosierung bei Jugendlichen wurde unter Verweis auf die vergleichbare Dicke des Stratum corneum (der für die perkutane Absorption geschwindigkeitsbestimmenden Barriere) bei Erwachsenen und Jugendlichen vom CHMP als akzeptabel angesehen.

- *Dermale Verfahren auf großflächig frisch rasierter Haut, z. B. Haarentfernung durch Laser (Selbstauftragen durch den Patienten)*

Die vorgeschlagene Formulierung für die Anwendung auf großflächig frisch rasierter Haut sowie die vorgeschlagene Dosierung wurden zuvor genehmigt und stehen in Einklang mit dem im Jahr 2012 vereinbarten CSP. Zur Erzielung einer größeren Klarheit wurde die Formulierung um *„Selbstauftragen durch den Patienten“* erweitert.

- *Dermale Verfahren auf größeren Flächen im Rahmen eines Klinikaufenthalts, z. B. Spalthauttransplantation*

Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde vom CHMP unterstützt, da er mit der Formulierung in den meisten Ländern übereinstimmte. Die Dosierung *„Etwa 1,5-2 g/10 cm² für 2-5 Stunden“* wurde zuvor genehmigt und steht in Einklang mit dem im Jahr 2012

vereinbarten CSP. In dem harmonisierten Textvorschlag wurden keine Maximaldosis und kein Maximalbereich für die Behandlung spezifiziert. Der CHMP stellte fest, dass anhand der verfügbaren Daten kein Maximalbereich für die Behandlung abgeleitet werden kann, stimmte aber zu, die verfügbaren Informationen in Abschnitt 5.2 kurz vorzustellen, da dies für den verschreibenden Arzt hilfreich sein könnte.

- *Haut von männlichen & weiblichen Geschlechtsorganen - vor der Injektion von Lokalanästhetika*

Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde vom CHMP unterstützt, da er mit der Formulierung in den meisten Ländern übereinstimmte. Die Dosierung wurde zuvor genehmigt und steht in Einklang mit dem im Jahr 2012 vereinbarten CSP. Der CHMP stimmte bei männlichen Geschlechtsorganen einer 15-minütigen Einwirkdauer zu, da die dünne männliche Genitalhaut eine raschere Aufnahme als die übrige Haut ermöglicht. Hinsichtlich der weiblichen Genitalhaut wurde die Fußnote eingefügt, dass das alleinige Auftragen von EMLA über eine Einwirkdauer von 60 oder 90 Minuten für keine ausreichende Betäubung beim Thermokautern oder der Diathermie von Genitalwarzen sorgt.

Genitale Schleimhaut

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene harmonisierte Formulierung für beide Verfahren, d. h. „chirurgische Behandlung örtlich begrenzter Läsionen, z.B. Entfernung von Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) und vor einer Injektion von Lokalanästhetika“ und „vor einer Gebärmutterausschabung“ wurde vom CHMP als akzeptabel angesehen, da sie in den meisten Ländern übereinstimmte. Außerdem war die Wirksamkeit bei Indikationen an der genitalen Schleimhaut wie dem Auftragen vor chirurgischen Verfahren an der Hautoberfläche oder einer Infiltrationsanästhesie in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen worden. Die vorgeschlagene Dosierung und Einwirkdauer wurde für jedes der genannten Verfahren befürwortet und stand mit der in den meisten Ländern genehmigten Formulierung in Einklang.

Beingeschwüre

- Mechanische Reinigung/Wundausschneidung

Die Formulierung „*mechanische Reinigung/Wundausschneidung*“ stimmt mit der in den meisten Ländern genehmigten Formulierung überein. Die vorgeschlagene Dosis und Einwirkzeit wurden zuvor genehmigt und sind gut etabliert.

Kinder und Jugendliche

Für pädiatrische Patienten wurden die Informationen zu Dosierung und Einwirkdauer durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Altersgruppe und zugehörigem Verfahren in tabellarischer Form angegeben.

Die für kleinere Verfahren wie eine Nadeleinführung oder die chirurgische Behandlung lokal begrenzter Läsionen bei Kindern und Jugendlichen verwendete Dosierung wurde zuvor in den meisten Ländern harmonisiert. Trotzdem gab es einige Abweichungen in den nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels hinsichtlich der jüngsten Altersgruppe und des Vorhandenseins eines empfohlenen minimalen Dosisintervalls.

Im Allgemeinen wurde die für Kinder und Jugendliche empfohlene Dosierung vom CHMP als akzeptabel angesehen; eine Ausnahme stellte die Angabe zur Dosierungshäufigkeit bei den Säuglingen zwischen 0 und 3 Monaten dar. Nach Ansicht des CHMP sollte diese Altersgruppe nur einmal in 24 Stunden eine Dosis erhalten und diese Einschränkung auch in den entsprechenden Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden. Eine vergleichbare Einschränkung (mit

Vorbehalten) wurde auch für Kinder ab einem Alter von 3 Monaten als notwendig erachtet. Die endgültig vereinbarte Formulierung lautete: *„Bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten sollte nur eine Einzeldosis innerhalb von jeweils 24 Stunden verabreicht werden. Kindern ab einem Alter von 3 Monaten dürfen maximal 2 Dosen in einem Abstand von mindestens 12 Stunden innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden verabreicht werden, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.“*

Der CHMP war weiterhin der Ansicht, dass vergleichbar der Dosisempfehlungen für die Anwendung auf der genitalen Haut von Erwachsenen und Jugendlichen in diesen Abschnitt die Information aufgenommen werden sollte, dass das Auftragen von EMLA auf die genitale Haut von Kindern ausdrücklich nicht empfohlen wird. Die vereinbarte Formulierung lautete: *„Eine sichere und wirksame Anwendung von EMLA auf genitaler Haut und Schleimhaut ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen. Die verfügbaren pädiatrischen Daten zeigen keine adäquate Wirksamkeit bei der Beschneidung.“*

Schließlich wurden die Altersbereiche in Einklang mit dem ICH-Leitfaden zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln bei Kindern (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population - CPMP/ICH/2711/99*) geändert und spiegeln nun auch den Reifegrad der NADH-Reduktase bei pädiatrischen Patienten wider.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene und vom CHMP befürwortete Gegenanzeige lautete: *„Überempfindlichkeit gegenüber Lidocain und/oder Prilocain oder anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp oder gegenüber sonstigen in Abschnitt 6.1. gelisteten Bestandteilen des Arzneimittels.“* Diese Formulierung stand in Einklang mit der Formulierung des letzten im Rahmen des Arbeitsteilungsverfahrens erstellten CSP.

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen machte einen mit der Formulierung des letzten im Rahmen des Arbeitsteilungsverfahrens erstellten CSP in Einklang stehenden Vorschlag. Weiterhin wurden Informationen zu Pulsoximetrie und Gegenmitteln (Antidots) bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel vereinbart.

Die für andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Auftragung auf offene Wunden, atopische Dermatitis, Auftragung in Augennähe oder der Nähe eines geschädigten Trommelfells) vorgeschlagene Formulierung wurde vom CHMP als akzeptabel angesehen.

Der CHMP forderte die Aufnahme eines Warnhinweises für Kinder und Jugendliche im Hinblick auf die maximale Anzahl an Dosen innerhalb von 24 Stunden. Die folgende Formulierung wurde vereinbart: *„Bei Neugeborenen/Säuglingen unter 3 Monaten wird häufig bis zu 12 Stunden nach der Anwendung von EMLA innerhalb der empfohlenen Dosierung ein vorübergehender, klinisch nicht signifikanter Anstieg in der Methämoglobin-Konzentration im Blut beobachtet. Wird die empfohlene Dosis überschritten, sollte der Patient auf sekundäre Nebenwirkungen einer Methämoglobinämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).“*

Der CHMP vereinbarte, gemäß dem vereinbarten CSP vom 24. September 2012 in Abschnitt 4.4 eine Anmerkung zur „Blutentnahme an der Ferse“ aufzunehmen. Die endgültige Formulierung lautet: *„Die*

Wirksamkeit von EMLA bei der Blutentnahme an der Ferse von Neugeborenen konnte durch Studien nicht belegt werden.“

Schließlich vertrat der CHMP die Ansicht, dass das (ausdrückliche) Nichtempfehlen der Anwendung von EMLA auf der genitalen Haut von Kindern in Abschnitt 4.4 als auch in übereinstimmender Formulierung in Abschnitt 4.2 aufgenommen werden sollte.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen machte einen mit der Formulierung des vereinbarten CSP (IE/H/PSUR/0019/002) in Einklang stehenden Vorschlag, der im Großen und Ganzen vom CHMP als akzeptabel angesehen wurde. Der Ausschuss kennzeichnete diese allerdings gemäß dem Leitfaden für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; dieser Abschnitt sollte in möglichst einfacher Weise dargestellt werden, um die Wechselwirkungen herauszustreichen, die sich bei einer praktischen Empfehlung der Anwendung des Arzneimittels ergeben.

Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen enthielt Ergebnisse einer einzelnen mit Kindern und Jugendlichen durchgeführten Studie, aber der CHMP stellte fest, dass die Informationen zu Kindern und Jugendlichen nicht auf den Daten einer einzelnen Studie beruhen dürften. Eine Aussage wie *„Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Kindern wurden nicht durchgeführt. Die Wechselwirkungen sind wahrscheinlich ähnlich wie bei Erwachsenen“* wird bevorzugt.

Weiterhin wurde empfohlen, in diesen Abschnitt eine Liste der am häufigsten in der jeweiligen Population verschriebenen und gleichzeitig angewendeten Arzneimittel aufzunehmen, und ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass diese Liste keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, die Arzneimittel, die in pädiatrischen Praxen am häufigsten verwendet werden (z. B. Sulfonamide, Nitrofuradantin, Phenytoin, Phenobarbital) aufzunehmen, was vom CHMP befürwortet wurde.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Formulierung entsprach der im CSP des letzten PSUR-Arbeitstellungsverfahrens (IE/H/PSUR/0019/002) vereinbarten Formulierung, die in Übereinstimmung mit dem jüngsten QRD-Template um eine Empfehlung für Schwangere und stillende Mütter erweitert wurde.

Der zu Fertilität und Stillen vorgeschlagene Text wurde vom CHMP befürwortet.

Den Vorschlag zum Absatz über Schwangerschaft unterstützte der CHMP nicht vollständig, da er nicht mit der Formulierung im SmPC-Leitfaden übereinstimmte. Da außerdem keine adäquaten Daten zur Anwendung von EMLA in der Schwangerschaft verfügbar sind, wird eine sorgfältigere Formulierung empfohlen und Tierdaten – obwohl sie sich nicht auf die Anwendung auf der Haut beziehen – sollten trotzdem angeführt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen überarbeiteten Text zur Schwangerschaft vor, in dem er die Kommentare des CHMP berücksichtigte und diese neue Formulierung fand die Zustimmung des Ausschusses.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug den folgenden harmonisierten und mit dem vereinbarten CSP in Einklang stehenden Text in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vor. Der CHMP stimmte der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen nachfolgenden Formulierung zu:

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

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Als Grundlage für den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen harmonisierten Text diente die CSP-Formulierung des letzten Arbeitstellungsverfahrens sowie des jüngsten PSURs. Die harmonisierte pädiatrische Formulierung wurde der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Vereinigten Königreichs entnommen.

Der CMP stimmte dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Text grundsätzlich zu. Allerdings gab es in der Tabelle der Nebenwirkungen im Abschnitt *„Erkrankungen des Immunsystems“* eine Abweichung. Als seltene Nebenwirkung listete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen *„anaphylaktische Reaktion (in schwersten Fällen ein anaphylaktischer Schock)“* auf. Der CHMP merkte an, dass in dem CSP und der deutschen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels stattdessen *„allergische Reaktionen (in schwersten Fällen bis zum anaphylaktischen Schock)“* aufgeführt ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmte zu, dass *„anaphylaktische Reaktion“* nicht anstelle von allergische Reaktionen verwendet werden sollte; allerdings gibt es in der derzeitigen standardisierten medizinischen Terminologie MedDRA (Version 17) keine bevorzugte Bezeichnung für *„allergische Reaktionen“*, weshalb stattdessen die Bezeichnung *„Überempfindlichkeit“* verwendet wird. Dies wurde vom CHMP befürwortet.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Formulierung entsprach der im CSP vereinbarten Formulierung des letzten PSUR-Arbeitstellungsverfahrens. Dieser Text wurde mit Erweiterung um den nachstehenden Absatz vom CHMP befürwortet.

„Es sollte berücksichtigt werden, dass im Fall einer erhöhten Methämoglobinfraktion die Pulsoximeter-Werte die tatsächliche Sauerstoffsättigung überschätzen können; bei Verdacht auf Methämoglobinämie könnte es deshalb sinnvoller sein, die Sauerstoffsättigung per CO-Oximetrie zu überwachen“.

In Abschnitt 4.9 wurde auch folgender Verweis auf Abschnitt 4.4 aufgenommen: *„Eine klinisch signifikante Methämoglobinämie sollte mit einer langsamen intravenösen Methylenblau-Injektion behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).“*

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Formulierung in Abschnitt 5.1 basiert auf dem Kern-Datenblatt (Core Data Sheet, CDS) des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen; es wurden nur einige kleinere Umstellungen vorgenommen, um der jeweiligen Indikation (d. h. Haut, genitale Schleimhaut, Beingeschwüre) gerecht zu werden.

Um die häufigen Fragen zur Auswirkung von EMLA auf die technische Durchführung einer Gefäßpunktion zu befriedigen, wurden in diesen Abschnitt Daten zum Ansprechen der Blutgefäße und zur Leichtigkeit der Venenpunktion, u. a. hinsichtlich der Dicke der Haut, aufgenommen. Diese Informationen erläutern den Zeitverlauf der dynamischen Effekte und wie Angehörige von Gesundheitsberufen die Verfahren anpassen und erleichtern können.

Im Hinblick auf Kinder und Jugendliche stimmte der CHMP der Aufnahme des Absatzes, der die Wechselwirkung zwischen EMLA und Impfstoffen beschreibt, zu. Der CHMP empfahl weiterhin eine Kürzung der ausführlichen Studienbeschreibungen mit Kindern und Jugendlichen, um einen umfassenderen Überblick über das relevante pädiatrische Studienprogramm und die relevanten pädiatrischen Besonderheiten geben zu können. Aufgrund der nicht vorschriftsmäßigen („Off-Label“) Anwendung von EMLA bei pädiatrischen Beschneidungsverfahren wurde außerdem vereinbart, die Erklärung des SE/W/008/pdWS/001 aufzunehmen, dass die verfügbaren pädiatrischen Daten keine adäquate Wirksamkeit bei Beschneidungsverfahren zeigen.

Insgesamt schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen neuen umfassenden Überblick vor, der die Erklärung zu Beschneidungsverfahren beinhaltet und vom CHMP mit wenigen kleinen Änderungen befürwortet wurde.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Formulierung in Abschnitt 5.2 basiert auf dem CDS des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen; es wurden nur geringfügige Änderungen vorgenommen. Im Vergleich zum CDS wurde ein zusätzlicher Unterpunkt zur wiederholten Anwendung bei Beingeschwüren vorgeschlagen; dies wurde im Rahmen des PSUR Arbeitsteilungsverfahrens diskutiert und die Aufnahme in diesen Abschnitt vereinbart. Ein einleitender Absatz, der die Unterschiede zwischen Lidocain und Prilocain in Verteilung und anschließenden Plasmakonzentrationen beschreibt, und die Beschreibung der Auswirkung der absorptionsabhängigen Metabolisierungs- und Eeliminierungsrate wurden ebenfalls aufgenommen. Mehrere nationale Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels enthielten einen zusätzlichen Satz zu Plasmakonzentrationshöchstgrenzen bei Toxizitätssymptomen von Lokalanästhetika, dessen Aufnahme ebenfalls vorgeschlagen wurde, um die Bereiche der gemeldeten Konzentrationen im Kontext zu betrachten. All diese Änderungen wurden vom CHMP als relevant angesehen und befürwortet.

Der CHMP stimmte zu, dass die maximale Dosis bzw. der maximal zu behandelnde Bereich nicht in Abschnitt 4.2 aufgenommen wird, schlug allerdings vor, die verfügbaren Informationen in Abschnitt 5.2. kurz vorzustellen, da dies für den verschreibenden Arzt hilfreich sein könnte. Der folgende Text wurde vereinbart: „In Studien zur Spalthauttransplantation bei Erwachsenen führte das Auftragen der Creme auf eine Fläche von bis zu 1.500 cm² auf den Oberschenkel oder Oberarm über eine Einwirkdauer von bis zu 7 Stunden 40 Minuten zu einer maximalen Plasmakonzentration von höchstens 1,1 µg/mL Lidocain und 0,2 µg/mL Prilocain.“

Im Hinblick auf Kinder und Jugendliche schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Text vor, in dem die Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain für jede Altersgruppe mit aufgetragener Menge der Creme und Einwirkdauer auf der Haut angegeben wird. Der CHMP stimmte zu, diese Informationen in tabellarischer Form aufzunehmen, da dies eine übersichtlichere und besser lesbare Darstellung wäre.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Formulierung in Abschnitt 5.3 basiert auf dem CDS des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen; ausgetauscht wurde der Begriff „mutagen“ gegen „genotoxisch“ und Daten zur Fertilität hinzugefügt. Insgesamt stimmte der CHMP der vorgeschlagenen Formulierung mit wenigen kleineren Änderungen zu.

Die endgültig vereinbarte Formulierung für diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden Sie in Anhang III.

Etikettierung und Packungsbeilage

Etikettierung und Packungsbeilage wurden überarbeitet und mit der oben diskutierten und in Anhang III aufgeführten verabschiedeten harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Einklang gebracht.

Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Abweichungen, die bei EMLA und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete, die Dosierung und Art der Anwendung sowie in den übrigen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels festgestellt wurden.
- Der Ausschuss überprüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten aus klinischen Studien, die Daten nach der Markteinführung und die veröffentlichte Literatur, die die vorgeschlagene Harmonisierung der Produktinformation begründen.

- Der Ausschuss stimmte der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage zu.

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von EMLA und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.