

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

EMLA kreemi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

EMLA on fikseeritud kombinatsiooniga ravim, mis koosneb õli ja vee emulsioonist ja (kaalu järgi) võrdses koguses lidokaiini ja prilokaiini eutektilisest segust, milles on 2,5% kumbagi toimeainet. Mõlemad toimeained on amiidi tüüpi lokaalanesteetikumid, mille kliinilise kasutamise kogemus on pikaajaline. EMLA tekitab nahal anesteediat lidokaiini ja prilokaiini vabanemise kaudu kreemist epidermissesse ja dermissesse ning dermise valuretseptorite ja närvilõpmete lähedusse. Impulsside tekkeks ja ülekandmiseks vajalikkuioonvahetust inhibeerides stabiliseerivad lidokaiin ja prilokaiin närvirakkude membraane ning tekitavad lokaalanesteesia.

EMLA kasutamine kiideti 1984. aastal heaks kõigepealt Rootsis ja praegu on see heaks kiidetud 22-s Euroopa Majanduspiirkonna (EMP) riigis: Austrias, Belgias, Hispaanias, Iirimaa, Itaalias, Kreekas, Küproses, Luksemburgis, Lätis, Madalmaades, Maltas, Poolas, Portugalis, Prantsusmaal, Rootsis, Saksamaal, Soomes, Taanis, Tšehhi Vabariigis ja Ühendkuningriigis ning Islandil ja Norras.

Tänu pediatrilise tööjaotusmenetluse SE/W/008/pdWS/001 (määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikkel 45) tulemuste rakendamisele on kõnealuse ravimi omaduste kokkuvõtetes avastatud mitu erinevust, eelkõige lõikudes 4.1 ja 4.2 ning pakendi infolehe vastavates lõikudes. Seetõttu teavitas Saksamaa (BfArM) inimravimite komiteed / Euroopa Ravimiameti sekretariaati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohasest ametlikust esildisest, et kaotada erinevused riiklikult heakskiidetud ravimiteabes ning ühtlustada seega ravimiteavet ELis.

Inimravimite komitee esitas müügiloo hoidjale mitu küsimust ja tõi esile ravimi omaduste kokkuvõtete lõigud, kus leidus erinevusi. Ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamisel lähtuti kõigist ELis kehtivatest asjakohastest ravi- ja regulatiivsuunistest. Müügiloo hoidja ettepanek tugines viimasele teaduslikule teabele ja selle alus oli müügiloo hoidja põhiantmete leht (Core Data Sheet – CDS), eelmise perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse (IE/H/PSUR/0019/002) keskse ohutusprofiili (Core Safety Profile – CSP) heakskiidetud sõnastus ja pediatrilise tööjaotusmenetluse (SE/W/008/pdWS/001) tulemused.

Allpool on esitatud peamised punktid, mida arutati ravimi omaduste kokkuvõtte lõikude ühtlustamisel.

Lõik 4.1 – Näidustused

Naha paikne anesteesia

- *Täiskasvanud*

Näidustus „naha paikne anesteesia“ on heaks kiidetud kõigis riikides, kus on antud EMLA müügiluba. Riigiti esineb keelelisi erinevusi, näiteks „lokaalanesteesia“ (*local anaesthesia*), „paikne analgeesia“ (*topical analgesia*) ja „paikne anesteesia“ (*topical anaesthesia*). Enamikus riikides on lisatud näited „nõela sisestamine, nt veenikateetrid või vereproov“ ja „pindmised kirurgilised protseduurid“.

Inimravimite komitee pidas kõige sobivamaks kirjelduseks „paikset anesteediat“. Mitmes kliinilises uuringus on tõendatud terve naha näidustuste, nt „nõela sisestamine“ ja „pindmised kirurgilised protseduurid“ efektiivsus ja seda peetakse vastuvõetavaks.

- *Lapsed*

Pediatrilise tööjaotusmenetluse SE/W/008/pdWS/001 järel on EMLA kasutamist lastel „naha paikse anesteesia“ näidustusel rakendatud enamikus liikmesriikides.

Inimravimite komitee märkis, et mitmed kliinilised andmed toetavad lastel näidustuse „naha paikseks anesteesiaks nõela sisestamisel, nt veenikateetrid või vereproovid, ja pindmiste kirurgiliste

protseduuride tegemiseks" lisamist. Mitmes lapsi käsitlevas kliinilises uuringus on tõendatud efektiivsus ja ohutus terve naha näidustustel, näiteks veenipunktsioon ja vaksineerimine, ning seda peeti vastuvõetavaks.

Enamikus riikides on heaks kiidetud järgmised vanusevahemikud: vastsündinud: 0–2 kuud; imikud: 3–11 kuud; lapsed: 1–11 aastat. Teksti 12-aastaste ja vanemate \geq noorukite kohta ei ole varem ravimi omaduste kokkuvõttesse lisatud, välja arvatud kahes riigis. Inimravimite komitee nõustus, et kasutamist noorukitel toetavad konkreetselt kliinilised uuringud, mis tõendavad, et täiskasvanutel ja noorukitel on sarvkihi (nahakaudse imendumise kiirust piirava barjääri) paksus sarnane.

Näidustuse „*naha paikne anesteesia*“ lõplik heakskiidetud sõnastus on järgmine:

„Naha paikne anesteesia

– nōela sisestamiseks, nt veenikateetrid või vereproovid

– pindmiste kirurgiliste protseduuride tegemiseks

täiskasvanutel ja lastel.“

Suguelundite limaskestast paikne anesteesia

Riikide tekstides on mõned keelelised erinevused, aga inimravimite komitee pidas kõige sobivamaks kirjelduseks „*suguelundite limaskestast paikset anesteesiat*“.

Inimravimite komitee oli arvamisel, et mitmes kliinilises uuringus on tõendatud efektiivsus suguelundite limaskestast näidustustel täiskasvanutel, näiteks kasutamisel enne pindmist kirurgilist protseduuri või infiltratsioonianesteesiat.

Kasutamine suguelundite limaskestal noorukite puhul on eraldi näidustatud kahe riigi ravimi omaduste kokkuvõttes. Selles populatsioonis on suguelundite limaskestast paikseks anesteesiaks EMLA kasutamise järele kliiniline vajadus.

Inimravimite komitee nõustus suguelundite limaskestast näidustuse ühtlustamisega, et lisada kasutamine noorukitel. Komitee märkis ka, et selle näidustuse efektiivsusandmed täiskasvanute kohta saab ekstrapoleerida noorukitele. Lisaks ei tuvastatud EMLA kasutamisel suguelundite limaskestal ohutusprobleeme alla 12-aastaste populatsioonis, kui oli manustatud õige annus. Lõplik heakskiidetud tekst on järgmine:

„Suguelundite limaskestast paikne anesteesia, nt enne pindmist kirurgilist protseduuri või infiltratsioonianesteesiat täiskasvanutel ja noorukitel alates 12. eluaastast.“

Jalahaavandite paikne anesteesia

Mitmes kliinilises uuringus on tõendatud EMLA efektiivsus jalahaavandite mehaanilises (kirurgilises) puhastamises/korrastamises. Seetõttu kiitis inimravimite komitee heaks müügiloa hoidja ettepaneku selle näidustuse kohta, kuid lisas sellele asjakohase populatsiooni (s.o ainult täiskasvanud).

Heakskiidetud sõnastus oli „*jalahaavandite paikne anesteesia ainult täiskasvanutel, et hõlbustada haavandite mehaanilist puhastamist/korrastamist*“.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja noorukid

Müügiloa hoidja esitas annustamise ja kasutusaja ühtlustatud teabe näidustuste (s.o nahk, suguelundite limaskest, jalahaavandid) ja seonduvate protseduuride tabelina.

Nahk

- *Väiksemad protseduurid, nt nõela sisestamine ja paiksete kahjustuste kirurgiline ravi*

Mõnes riigis kasutatud sõnastuses olid teatud erinevused (nt vigastused või kahjustused ja pindmised kirurgilised protseduurid, väikesed kõrvalekalded), kuid inimravimite komitee kiitis heaks ülaltoodud sõnastuse, sest see ühtis enamikus riikides heakskiidetuga. Heakskiidetud annus ja kasutusaeg on „2 g (ligikaudu pool 5 g tuubist) või ligikaudu 1,5 g/10 cm² 1–5 tunniks“. See annus oli varem heaks kiidetud ja seda toetas kliinilise uuringu programm. Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks noorukitel kasutatava annuse kliinilist põhjendust, et täiskasvanute ja noorukite sarvkihi (nahakaudse imendumise kiirust piirava barjääri) paksus on sarnane.

- *Nahaprotseduurid suure kehapiirkonna äsja raseeritud nahal, nt karvaeemaldus laseriga (patsient manustab ravimit ise)*

Välja pakutud sõnastus suure kehapiirkonna äsja raseeritud nahal kasutamise kohta ja esitatud annus on varem heaks kiidetud ja kooskõlas 2012. aastal heaks kiidetud keskse ohutusprofiiliga. Selguse huvides lisati sõnastus „patsient manustab ravimit ise“.

- *Haiglas toimuvad nahaprotseduurid suurematel nahapiirkondadel, nt osaline nahasiirdamine*

Inimravimite komitee toetas müügiloa hoidja ettepanekut, sest see ühtis enamiku riikide sõnastusega. Annus „ligikaudu 1,5–2 g/10 cm² 2–5 tunniks“ oli varem heaks kiidetud ja on kooskõlas 2012. aastal heaks kiidetud keskse ohutusprofiiliga. Heakskiidetud ühtlustatud tekstis ei olnud määratletud suurimat annust ega suurimat ravipiirkonda. Inimravimite komitee märkis, et olemasolevatest andmetest ei saa välja lugeda suurimat ravipiirkonda, kuid nõustus olemasoleva kokkuvõtliku teabe lisamisega lõiku 5.2, sest see võib olla abiks ravimi määrajale.

- *Mees- ja naissuguelundite nahk – enne paikse anesteetikumi süstimist*

Inimravimite komitee toetas müügiloa hoidja ettepanekut, sest see ühtis enamiku riikide sõnastusega. Vastav annus oli varem heaks kiidetud ja on kooskõlas 2012. aastal heaks kiidetud keskse ohutusprofiiliga. Inimravimite komitee kiitis heaks 15-minutilise kasutusaja meessuguelundite puhul, sest meessuguelundite õhuke nahk võimaldab kiiremat imendumist kui muu nahk. Naissuguelundite kohta lisati joonealune märkus, et EMLA ainukasutamisel 60 või 90 minuti vältel ei ole anesteesia piisav kondüloomide termokauterisatsiooniks või diatermiaks.

Suguelundite limaskest

Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks müügiloa hoidja esitatud ühtlustatud sõnastust mõlema protseduuri kohta, s.o „paiksete kahjustuste kirurgiline ravi, nt kondüloomide (*Condylomata acuminata*) eemaldamine ja enne paikse anesteetikumi süstimist“ ning „enne emakakaela abrasiooni“, sest see ühtib enamiku riikide sõnastusega. Lisaks on mitmes kliinilises uuringus tõendatud ravimi efektiivsus suguelundite limaskesta näidustustel, näiteks kasutamisel enne pindmist kirurgilist protseduuri või infiltratsioonanesteesiat. Samuti kiideti heaks iga ülalnimetatud protseduuri kohta esitatud annused ja kasutusaeg ning need olid kooskõlas enamikus riikides heaks kiidetud sõnastusega.

Jalahaavandid

- Mehaaniline puhastamine/haavakorrastus

Sõnastus „mehaaniline puhastamine/haavakorrastus“ ühtib enamikus riikides heaks kiidetuga. Esitatud annused ja kasutusaeg olid varem heaks kiidetud ja hästi toimivad.

Lapsed

Müügiloa hoidja esitas lapsi käsitleva annustamise ja kasutusaja teabe vanuserühmade ja seonduvate protseduuride tabelina.

Väiksemate protseduuride, näiteks nõela sisestamise ja paiksete kahjustuste kirurgilise ravi annused lastel olid varem ühtlustatud enamikus riikides. Riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes olid aga mõned erinevused seoses noorima vanuserühmaga ja lühima soovitatava annustamisintervalli määramisega.

Inimravimite komitee pidas lastele määratud annustamissoovitusi üldjoontes vastuvõetavaks, välja arvatud 0–3-kuuste patsientide rühmale määratud annustamissagedus. Inimravimite komitee oli seisukohal, et sellele vanuserühmale tohib ravimit manustada üks kord 24 tunni jooksul, ja seetõttu leidis komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte sellesse lõiku tuleb lisada asjakohane piirang. Vajalikuks peeti ka sarnase piirangu (eranditega) kehtestamist 3 kuu vanustel ja vanematel lastel. Seega oli lõplik heakskiidetud sõnastus järgmine: *„Ajalistele vastsündinutele ja alla 3 kuu vanustele imikutele tohib manustada ainult ühe annuse 24 tunni jooksul. 3 kuu vanustele ja vanematele lastele võib 24 tunni jooksul manustada kuni kaks annust, mille vahele peab jääma vähemalt 12 tunni pikkune intervall. Vt lõik 4.4 ja lõik 4.8.“*

Ühtlasi oli inimravimite komitee arvamusel, et sarnaselt täiskasvanutele ja noorukitele suguelundite nahal kasutamiseks määratud annustamissoovitustega tuleks kõnealusesse lõiku lisada ka teave soovituse kohta mitte kasutada EMLA-t laste suguelundite nahal. Lõplik heakskiidetud sõnastus on järgmine: *„Suguelundite nahal ja suguelundite limaskestal EMLA kasutamise ohutus ja efektiivsus ei ole tõendatud alla 12-aastastel lastel. Olemasolevad pediatrilised andmed ei tõenda piisavat efektiivsust ümberlõikamise korral.“*

Viimasena muudeti vanusevahemikke kooskõlas ravimite pediatrilise populatsiooni kliiniliste uuringute suunisega CPMP/ICH/2711/99 ning selleks, et kajastada NADH reduktaasi küpsust lastel.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Müügiloa hoidja esitatud ja inimravimite komiteelt heakskiidu saanud vastunäidustus oli *„ülitundlikkus lidokaiini ja/või prilokaiini või amiidi tüüpi lokaalanesteetikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abivainete suhtes“*. Sõnastus on kooskõlas viimase tööjaotusmenetluse keskse ohutusprofiiliga.

Lõik 4.4 – Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku kooskõlas viimase tööjaotusmenetluse keskse ohutusprofiili sõnastusega. Lisaks kiideti heaks teave pulssoksümeetria ja antidootide kohta glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi defitsiidi korral.

Inimravimite komitee pidas vastuvõetavaks teiste hoiatuste ja ettevaatusabinõude (nt kasutamine lahtistel haavadel, atoopiline dermatiit, kasutamine silmaümbruses või kahjustatud kuulmekilel) kohta esitatud sõnastust.

Inimravimite komitee nõudis hoiatuse lisamist lastele 24 tunni jooksul manustatavate annuste maksimaalse arvu kohta. Kiideti heaks järgmine sõnastus: *„Vastsündinutel / alla 3 kuu vanustel imikutel täheldatakse sageli kuni 12 tunni jooksul pärast EMLA soovitusliku annuse manustamist kliiniliselt ebaolulist mööduvat methemoglobiinisisalduse suurenemist. Kui soovituslik annus ületatakse, tuleks patsienti jälgida methemoglobineemia teiseste süsteemsete kahjulike reaktsioonide suhtes (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 4.9).“*

Inimravimite komitee kiitis heaks kannast vereproovi võtmise kohta märke lisamise lõiku 4.4 vastavalt 24. septembril 2012 heaks kiidetud kesksele ohutusprofiilile. Lõplik sõnastus on järgmine: „*Uuringud ei ole tõendanud EMLA efektiivsust vastsündinutel kannast vereproovi võtmisel*”.

Samuti oli inimravimite komitee arvamusel, et soovitus mitte kasutada EMLA-t laste suguelundite nahal tuleb lisada lõiku 4.4 ja see peab vastama lõigu 4.2 sõnastusele.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Lõik 4.5 – Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku kooskõlas viimase heakskiidetud keskse ohutusprofiili sõnastusega (IE/H/PSUR/0019/002), mida inimravimite komitee pidas üldjoontes vastuvõetavaks. Komitee märkis aga, et nagu nõutakse ravimi omaduste kokkuvõtte suunises, peab see lõik olema esitatud võimalikult lihtsalt, et juhtida tähelepanu koostoimetele ja anda neist tulenevalt ravimi kasutamise kohta praktilisi soovitusi.

Müügiloa hoidja ettepanek sisaldas ühe pediaatrilise uuringu tulemusi, aga inimravimite komitee märkis, et lapsi käsitlev teave ei tohiks pärineda ainult ühe uuringu andmetest. Eelistatav on märkida, et „*lastel ei ole läbi viidud spetsiifilisi koostoime uuringuid. Koostoime sarnaneb tõenäoliselt koostoimega täiskasvanute populatsioonis.*”

Lisaks soovitati, et sellesse lõiku peaks kuuluma antud populatsioonis kõige sagedamini samaaegselt kasutatavate ravimite loetelu ja selge märged, et loetelu ei ole ammendav. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku lisada loetellu laste ravis sagedamini kasutatavad ravimid (nt sulfoonamiidid, nitrofurantoiin, fenütoiin, fenobarbitaal) ja inimravimite komitee kiitis selle heaks.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Lõik 4.6 – Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Müügiloa hoidja esitas eelmise perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse (IE/H/PSUR/0019/002) keskse ohutusprofiili heakskiidetud sõnastuse; täiendused peavad olema kooskõlas viimase dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormiga ning nendes tuleb esitada soovitus rasedate ja imetavate naiste kohta.

Inimravimite komitee kiitis heaks fertiilsust ja imetamist käsitleva teksti.

Inimravimite komitee ei toetanud täielikult rasedust käsitleva alalõigu ettepanekut, sest see ei ühtinud ravimi omaduste kokkuvõtte suunise sõnastusega. Et EMLA kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavaid andmeid, soovitati kasutada ettevaatlikumat sõnastust ja nõuti viitamist loomkatsete andmetele, olgugi et need ei käsitle nahale kandmist.

Müügiloa hoidja esitas raseduse kohta muudetud teksti, võttes arvesse inimravimite komitee märkusi, ja komitee kiitis selle heaks.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Lõik 4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Müügiloa hoidja esitas ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte teksti, mis oli kooskõlas heakskiidetud keskse ohutusprofiiliga. Inimravimite komitee kiitis heaks müügiloa hoidja esitatud sõnastuse:

„EMLA-I ei ole toimet või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kui seda kasutatakse soovitatud annuses.“

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Müügiloa hoidja esitatud ühtlustatud tekst põhineb viimase tööjaotusmenetluse kesksel ohutusprofiilil ja hiljutistel perioodilistel ohutusaruannetel. Lapsi käsitlev ühtlustatud sõnastus on pärit Ühendkuningriigi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Inimravimite komitee nõustus üldjoontes müügiloa hoidja esitatud tekstiga. Ravimi kõrvaltoimete tabelis oli aga erinevus lõigus *„immuunsüsteemi häired“*. Müügiloa hoidja loetles harvaesineva kõrvaltoimena *„anafülaktilise reaktsiooni (kõige raskematel juhtudel anafülaktiline šokk)“*. Inimravimite komitee märkis, et keskses ohutusprofiilis ja Saksamaa ravimi omaduste kokkuvõttes on loetletud hoopis *„allergilised reaktsioonid (kõige raskematel juhtudel anafülaktiline šokk)“*. Müügiloa hoidja nõustus, et allergiliste reaktsioonide kohta ei tohiks kasutada mõistet *„anafülaktiline reaktsioon“*; kuid kuna mõiste *„allergilised reaktsioonid“* ei ole kehtivas MedDRA kodeerimise süsteemis (versioon 17) kirjas eelistatud terminina, kasutatakse hoopis eelistatud terminit *„ülitundlikkus“ (hypersensitivity)*. Inimravimite komitee kiitis selle heaks.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Lõik 4.9 – Üleannustamine

Müügiloa hoidja esitas eelmise perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse keskse ohutusprofiili heakskiidetud sõnastuse. Inimravimite komitee kiitis teksti heaks ja lisas järgmise alalõigu:

„Tuleb võtta arvesse, et methemoglobiini fraktsiooni suurenemise korral võib pulssoksümeetria näidata tegelikust hapnikuga küllastatusest suuremaid väärtusi; seetõttu võib methemoglobineemia kahtluse korral olla kasulik jälgida vere hapnikuga küllastatust CO-oksümeetri abil.“

Ühtlasi lisati lõiku 4.9 järgmine viide lõigule 4.4 alljärgnevalt: *„Kliiniliselt olulist methemoglobineemiat tuleb ravida metüleensinise aeglase intravenoosse süstimisega (vt ka lõik 4.4)“*.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Lõigu 5.1 sõnastus põhineb müügiloa hoidja põhiaandmete lehel (CDS), milles tehti mõned väikesed ümberpaigutused, et tekst oleks esitatud näidustuste kaupa (s.o nahk, suguelundite limaskest, jalahaavandid).

Sellesse lõiku lisati andmed vaskulaarse reaktsiooni ja veenipunktsiooni teostamise lihtsuse, sh naha paksuse kohta, peamiselt selleks, et vastata sagedatele küsimustele EMLA mõju kohta veenipunktsioonide tehnilisele teostusele. Teave selgitab dünaamiliste toimete ajalist kulgu ja seda, kuidas tervishoiutöötajad saavad protseduure hõlbustada.

Inimravimite komitee nõustus, et lisatakse lapsi käsitlev alalõik, milles kirjeldatakse EMLA koostoimet vaktsiinidega. Lisaks soovitas komitee lapsi käsitlevas tekstis lühendada uuringute üksikasjalikke kirjeldusi, et anda terviklikum ülevaade asjakohasest pediaatrilise uuringu programmist ja laste puhul asjakohasest omadustest. Kuna EMLA-t kasutatakse ettenähtud näidustuste väliselt laste ümberlõikamise protseduurides, otsustati lisada menetlusest SE/W/008/pdWS/001 pärit märge, et olemasolevad pediaatrilised andmed ei tõenda piisavat efektiivsust ümberlõikamise protseduurides.

Kokkuvõttes esitas müügiloa hoidja uue tervikliku ülevaate, sealhulgas ümberlõikamise protseduure käsitleva märke, mille inimravimite komitee mõne väikese muudatusega heaks kiitis.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Lõik 5.2 – Farmakokineetilised omadused

Lõigu 5.2 sõnastus põhineb müügiloa hoidja põhiaandmete lehel ja selles tehti mõned muudatused. Esitati alapealkirjaga alalõik ravimi korduva kasutamise kohta jalahaavanditel, mida põhiaandmete lehel ei olnud; seda oli arutatud perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluse raames ja otsustati lisada see kõnealusesse lõiku. Lisati ka sissejuhatav alalõik, milles kirjeldatakse erinevusi lidokaiini ja prilokaiini jaotumises ja sellele järgnevas plasmakontsentratsioonis, ning kirjeldus selle kohta, et ainevahetuse ja ainete eritumise kiirus sõltub ainete imendumise kiirusest. Mitmes riiklikus ravimi omaduste kokkuvõttes oli lisalause, milles kirjeldatakse kõrgeimat plasmakontsentratsiooni paiksete anesteetikumide toksilisuse sümptomite korral ja mis kavatseti lisada, et teatatud kontsentratsioonide vahemikud konteksti asetada. Inimravimite komitee pidas kõiki neid muudatusi asjakohaseks ja kiitis need heaks.

Komitee nõustus suurima annuse ja suurima ravipiirkonna väljajätmisega lõigust 4.2, aga tegi ettepaneku lisada olemasolev teave kokkuvõtvalt lõiku 5.2, sest see võib olla abiks ravimi määrajale. Kiideti heaks järgmine tekst: „Täiskasvanute osalise nahasiirdamise uuringutes põhjustas kasutamine kuni 7 tundi ja 40 minutit reiel või õlavarrel kuni 1500 cm² suurusel piirkonnal maksimaalse plasmakontsentratsiooni, mis ei ületanud lidokaiini puhul 1,1 µg/ml ja prilokaiini puhul 0,2 µg/ml.“

Laste kohta esitas müügiloa hoidja teksti, milles kirjeldatakse lidokaiini ja prilokaiini plasmakontsentratsiooni vanuserühmade lõikes, sealhulgas nahal kasutatav kreemikogus ja kreemi kasutusaeg. Inimravimite komitee nõustus teabe esitamisega tabelina, sest selline vorming on selgem ja loetavam.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Lõik 5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Lõigu 5.3 sõnastus põhineb müügiloa hoidja põhiaandmete lehel, aga mõiste „mutageenne“ asemel kasutati mõistet „genotoksiline“ ja lisati fertiilsust käsitlevad andmed. Inimravimite komitee oli esitatud sõnastusega üldjoontes nõus, kuid tegi mõned väikesed muudatused.

Ravimi omaduste kokkuvõtte selle lõigu lõplik heakskiidetud sõnastus on III lisas.

Pakendi märgistus ja infoleht

Nagu ülalpool käsitletud ja III lisas kajastatud, muudeti pakendi märgistust ja infolehte ning need kooskõlastati vastuvõetud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- komitee arutas tuvastatud erinevusi EMLA ja sarnaste nimetuste ravimi omaduste kokkuvõtte ravinäidustuste ning annustamise ja manustamisviisi lõikudes, samuti ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõikudes;
- komitee vaatas läbi müügiloa hoidja ravimiteabe ühtlustamise toetuseks esitatud kliiniliste uuringute andmed, turustamisjärgsed andmed ja kirjandusandmed;
- komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta EMLA ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.