

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini
dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di EMLA crema e denominazioni associate (vedere allegato I)

EMLA è un medicinale in associazione fissa, composto da un'emulsione olio-acqua e da una miscela eutettica di lidocaina e prilocaina in uguale quantità (per peso) e comprendente il 2,5% di ciascun principio attivo. I principi attivi sono entrambi anestetici locali di tipo amidico con un'esperienza clinica di lunga data. EMLA fornisce anestesia dermica attraverso il rilascio di lidocaina e prilocaina dalla crema agli strati epidermici e dermici della cute e alle zone vicine ai recettori del dolore presenti nel derma e alle terminazioni nervose. La lidocaina e la prilocaina stabilizzano le membrane neuronali inibendo i flussi ionici necessari per l'avvio e la conduzione degli impulsi, producendo così l'anestesia locale.

EMLA è stato approvato per la prima volta in Svezia nel 1984 ed è attualmente approvato a livello nazionale in 22 paesi dello Spazio economico europeo (SEE): Austria, Belgio, Cipro, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Repubblica Ceca, Regno Unito, Spagna e Svezia, oltre a Islanda e Norvegia.

In seguito all'attuazione degli esiti della procedura di condivisione del lavoro su questioni pediatriche SE/W/008/pdWS/001 (articolo 45 del regolamento (CE) n. 1901/2006), sono state individuate alcune divergenze nei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) di questo medicinale, e precisamente nei paragrafi 4.1 e 4.2 e nei rispettivi paragrafi del foglio illustrativo. In considerazione di ciò, la Germania (BfArM) ha notificato al segretariato del CHMP/EMA un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di appianare le divergenze tra le informazioni sui prodotti autorizzate a livello nazionale e quindi armonizzare tali informazioni in tutta l'UE.

Il CHMP ha sottoposto un elenco di domande al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, evidenziando i paragrafi dell'RCP dei medicinali che presentavano divergenze. L'armonizzazione dell'RCP ha tenuto in considerazione tutte le linee guida a livello terapeutico e di regolamentazione pertinenti nell'UE. La proposta presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio rispecchia le più recenti informazioni scientifiche, utilizzando come base la scheda tecnica essenziale (*Core Data Sheet*, CDS) del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la dicitura concordata del profilo di sicurezza essenziale (*Core Safety Profile*, CSP), sulla base dell'ultima procedura di condivisione del lavoro per il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) (IE/H/PSUR/0019/002), e il risultato della procedura di condivisione del lavoro su questioni pediatriche (SE/W/008/pdWS/001).

Di seguito sono riassunti i principali punti trattati per l'armonizzazione dei diversi paragrafi dell'RCP.

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Anestesia topica della cute

- *Adulti*

L'indicazione "*anestesia topica della cute*" è approvata in tutti i paesi in cui EMLA ha un'autorizzazione all'immissione in commercio. Esistono alcune differenze linguistiche tra i paesi, quali ad esempio "*anestesia locale*", "*analgesia topica*" e "*anestesia topica*". La maggior parte dei paesi riporta gli esempi "*inserzione di aghi, per esempio cateteri endovenosi o prelievi di sangue*" e "*interventi chirurgici superficiali*".

A parere del CHMP, "*anestesia topica*" è la descrizione ottimale. L'efficacia nelle indicazioni sulla cute intatta, quali "*inserzione di aghi*" e "*interventi chirurgici superficiali*" è stata dimostrata in una serie di studi clinici ed è ritenuta accettabile.

- *Popolazione pediatrica*

In seguito alla procedura di condivisione del lavoro su questioni pediatriche SE/W/008/pdWS/001, l'uso di EMLA nell'*"anestesia topica della cute"* nei pazienti pediatrici è stato recepito a livello nazionale nella grande maggioranza degli Stati membri.

Il CHMP ha osservato che vi sono diversi dati clinici a sostegno dell'inserimento di *"anestesia topica della cute in relazione all'inserzione di aghi, per esempio cateteri endovenosi o prelievi di sangue e negli interventi chirurgici superficiali"* nella popolazione pediatrica. L'efficacia e la sicurezza nelle indicazioni sulla cute intatta, quali venipuntura e vaccinazione, sono state dimostrate in una serie di studi clinici nei bambini e sono ritenute accettabili.

Nella maggior parte dei paesi sono approvate le seguenti fasce d'età: neonati da 0 a 2 mesi, bambini da 3 a 11 mesi e bambini da 1 a 11 anni. Riguardo agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, nell'RCP non era stata inserita alcuna dicitura in precedenza, ad eccezione di due paesi. Il CHMP ha convenuto che l'uso negli adolescenti è specificamente corroborato da studi clinici che forniscono prove della similarità dello spessore dello strato corneo (la barriera limitante la velocità per l'assorbimento percutaneo) tra adulti e adolescenti.

La dicitura concordata finale per l'indicazione *"anestesia topica della cute"* è stata:

*"Anestesia topica della cute in relazione a
- inserzione di aghi, per esempio cateteri endovenosi o prelievo di sangue
- interventi chirurgici superficiali
negli adulti e nella popolazione pediatrica".*

Anestesia topica della mucosa genitale

Esistono alcune differenze linguistiche nei testi nazionali; il CHMP ha tuttavia ritenuto che *"anestesia topica della mucosa genitale"* fosse la descrizione ottimale.

Il CHMP era del parere che l'efficacia nelle indicazioni legate alla mucosa genitale, come l'applicazione prima di interventi chirurgici superficiali o di anestesia per infiltrazione, in caso di utilizzo negli adulti, fosse stata dimostrata in una serie di studi clinici.

L'uso specifico sulla mucosa genitale negli adolescenti è previsto nell'RCP di due paesi. Esiste l'esigenza clinica di utilizzare EMLA come anestetico topico della mucosa genitale in questa popolazione.

Il CHMP ha concordato di armonizzare l'indicazione nella mucosa genitale per includervi l'uso negli adolescenti. Il comitato ha altresì osservato che i dati sull'efficacia negli adulti in questa indicazione possono essere estrapolati agli adolescenti. Inoltre, non è stato possibile individuare timori per la sicurezza nella popolazione di età inferiore a 12 anni che utilizzava EMLA sulla mucosa genitale, a condizione che fosse adottata una posologia adeguata. La dicitura finale concordata è stata:

"Anestesia topica della mucosa genitale, per esempio prima di interventi chirurgici superficiali o di anestesia per infiltrazione, in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni".

Anestesia topica delle ulcere degli arti inferiori

L'efficacia di EMLA per lo sbrigliamento meccanico (chirurgico) delle ulcere degli arti inferiori è stata dimostrata in una serie di studi clinici. Di conseguenza, il CHMP ha approvato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per questa indicazione, con l'aggiunta della popolazione correlata (ossia solo gli adulti). Pertanto, la dicitura concordata è stata *"anestesia topica delle ulcere degli arti inferiori per facilitare la pulizia meccanica/sbrigliamento solo negli adulti"*.

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Adulti e adolescenti

Le informazioni armonizzate sulla posologia e sul tempo di applicazione sono state presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo l'indicazione (cute, mucosa genitale, ulcere degli arti inferiori) e secondo la procedura correlata, sotto forma di tabella.

Cute

- *Interventi minori, ad es. inserzione di aghi e trattamento chirurgico di lesioni localizzate*

Esistevano divergenze nella dicitura usata in alcuni paesi (ad es. ferite o lesioni e interventi chirurgici superficiali, anomalie minori), ma il CHMP si è espresso a favore della dicitura sopra citata poiché era coerente con quella approvata nella maggior parte dei paesi. La posologia e il tempo di applicazione concordati sono stati "2 g (circa mezzo tubo da 5 g) o circa 1,5 g/10 cm² per 1-5 ore". Questa posologia era stata approvata in precedenza e corroborata dal programma di studi clinici. La giustificazione per la posologia negli adolescenti, che fa riferimento alla similarità dello spessore dello strato corneo (la barriera limitante la velocità per l'assorbimento percutaneo) tra adulti e adolescenti, è stata ritenuta accettabile dal CHMP.

- *Interventi dermatologici sulla cute appena rasata di superfici corporee estese, ad es. epilazione con laser (autoapplicazione da parte del paziente)*

La dicitura proposta per l'uso sulla cute appena rasata di superfici corporee estese, così come la posologia proposta, sono state precedentemente approvate e sono in linea con il CSP concordato nel 2012. La dicitura è stata resa più chiara per includere "l'autoapplicazione da parte del paziente".

- *Interventi dermatologici su aree estese in ambito ospedaliero, ad es. innesto cutaneo a spessore parziale*

La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata convalidata dal CHMP, poiché era coerente con la dicitura usata nella maggior parte dei paesi. La posologia "circa 1,5-2 g/10 cm² per 2-5 ore" era stata approvata in precedenza ed è in linea con il CSP concordato nel 2012. Nel testo armonizzato proposto non era specificata una dose massima o un'area massima da trattare. Il CHMP ha osservato che, sulla base dei dati disponibili, non è possibile derivare un'area massima da trattare, ma ha concordato di presentare brevemente le informazioni disponibili nel paragrafo 5.2 perché potrebbero essere utili al prescrivente.

- *Cute degli organi genitali maschili e femminili - prima dell'iniezione di anestetici locali*

La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata convalidata dal CHMP, poiché era coerente con la dicitura usata nella maggior parte dei paesi. La posologia era stata approvata in precedenza ed è in linea con il CSP concordato nel 2012. Il CHMP era d'accordo con il tempo di applicazione di 15 minuti per gli organi genitali maschili, poiché la cute sottile dei genitali maschili consente un assorbimento più rapido rispetto ad altre aree cutanee. Per la cute dei genitali femminili è stata aggiunta una nota in calce, indicante che EMLA da sola, applicata per 60 o 90 minuti, non fornisce un'anestesia sufficiente per termocauterizzazione o diatermia di condilomi genitali.

Mucosa genitale

La dicitura armonizzata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per entrambi gli interventi, "trattamento chirurgico di lesioni localizzate, ad esempio rimozione di condilomi genitali (condilomi acuminati) e prima di iniettare un anestetico locale" e "prima di curettage endocervicale" è stata ritenuta accettabile dal CHMP, poiché era coerente con quella usata nella maggior parte dei paesi.

Inoltre l'efficacia nelle indicazioni legate alla mucosa genitale, come l'applicazione prima di interventi chirurgici superficiali o di anestesia per infiltrazione, è stata dimostrata in una serie di studi clinici. Anche la posologia e il tempo di applicazione proposti per ciascuno degli interventi sopra citati sono stati approvati ed erano in linea con la dicitura approvata nella maggior parte dei paesi.

Ulcere degli arti inferiori

- Pulizia meccanica/sbrigliamento

La dicitura "*pulizia meccanica/sbrigliamento*" è coerente con quella approvata nella maggior parte dei paesi. La dose e il tempo di applicazione proposti erano stati approvati in precedenza ed erano consolidati.

Popolazione pediatrica

Riguardo alla posologia e al tempo di applicazione per i pazienti pediatrici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato le informazioni secondo la fascia d'età e secondo l'intervento correlato, sotto forma di tabella.

La posologia utilizzata per interventi minori, come inserzione di aghi e trattamento chirurgico di lesioni localizzate nella popolazione pediatrica, era stata armonizzata in precedenza nella maggior parte dei paesi. Esistevano tuttavia alcune divergenze negli RCP nazionali, con riferimento alla fascia d'età più giovane e alla presenza di un intervallo di somministrazione minimo raccomandato.

In generale, la posologia pediatrica proposta è stata ritenuta accettabile dal CHMP, eccetto per la frequenza di somministrazione nella popolazione di età compresa tra 0 e 3 mesi. A parere del CHMP, in questa fascia d'età la somministrazione deve avvenire solo una volta nell'arco di 24 ore e, di conseguenza, deve essere inserita una limitazione al riguardo in questo paragrafo dell'RCP. È stata ritenuta necessaria anche una limitazione simile (con avvertenze) per i bambini di età pari o superiore a 3 mesi. Di conseguenza, la dicitura finale concordata è stata: "*Nei neonati a termine e nei bambini al di sotto di 3 mesi d'età deve essere applicata una sola dose singola nell'arco di 24 ore. Per i bambini di età pari o superiore a 3 mesi, nell'arco di 24 ore possono essere somministrate al massimo 2 dosi, separate da un intervallo di almeno 12 ore, vedere paragrafi 4.4 e 4.8*".

Il CHMP ha ritenuto inoltre che, analogamente alle raccomandazioni posologiche espresse per adulti e adolescenti per l'uso sulla cute dei genitali, in questo paragrafo dovessero essere introdotte informazioni riguardo alla controindicazione di EMLA sulla cute dei genitali nei bambini. La dicitura concordata è stata: "*La sicurezza e l'efficacia d'uso di EMLA sulla cute dei genitali e sulla mucosa genitale non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 12 anni. I dati pediatrici disponibili non dimostrano un'efficacia adeguata per la circoncisione*".

Infine, le fasce d'età sono state modificate in linea con la Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population [*Nota orientativa sull'indagine clinica dei medicinali nella popolazione pediatrica*] CPMP/ICH/2711/99 e anche per rispecchiare il grado di maturità dell'NADH riduttasi nei pazienti pediatrici.

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

La controindicazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e approvata dal CHMP è stata "*Ipersensibilità alla lidocaina e/o alla prilocaina, agli anestetici locali di*

tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1". Questa dicitura era in linea con il CSP della procedura di condivisione del lavoro più recente.

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha formulato una proposta in linea con la dicitura del CSP della procedura di condivisione del lavoro più recente. Inoltre, sono state concordate informazioni sulla pulsossimetria e sugli antidoti nel deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

La dicitura proposta per altre avvertenze e precauzioni (ad esempio, applicazione su ferite aperte, dermatite atopica, applicazione in prossimità degli occhi o in caso di danno alla membrana timpanica) è stata ritenuta accettabile dal CHMP.

Il CHMP ha richiesto l'inserimento di un'avvertenza per la popolazione pediatrica riguardo al numero massimo di dosi in 24 ore. È stata concordata la dicitura seguente: *"Nei neonati/bambini di età inferiore a 3 mesi si osserva con frequenza comune un aumento transitorio, non significativo dal punto di vista clinico, dei livelli di metaemoglobina, fino a 12 ore dopo l'applicazione di EMLA nell'ambito della posologia raccomandata. Se si supera la dose raccomandata il paziente deve essere monitorato per rilevare reazioni avverse sistemiche secondarie a metemoglobinemia (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9)".*

Il CHMP ha convenuto di riportare la nota sulla "puntura del tallone" nel paragrafo 4.4, secondo il CSP concordato del 24 settembre 2012. La dicitura finale è *"Gli studi non sono stati in grado di dimostrare l'efficacia di EMLA per la puntura del tallone nei neonati".*

Infine, il CHMP ha ritenuto che la controindicazione all'uso di EMLA sulla cute dei genitali nei bambini dovesse essere introdotta anche nel paragrafo 4.4, in conformità alla dicitura del paragrafo 4.2.

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha formulato una proposta in linea con la dicitura del CSP concordata (IE/H/PSUR/0019/002), che è stata ritenuta in linea generale accettabile dal CHMP. Il comitato ha tuttavia segnalato che, in accordo con le linee guida per l'RCP, questo paragrafo deve essere presentato nel modo più semplice possibile, per evidenziare le interazioni in modo da produrre una raccomandazione pratica riguardo all'uso del medicinale.

La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio comprendeva i risultati di un singolo studio per la popolazione pediatrica, ma il CHMP ha affermato che le informazioni per la popolazione pediatrica non devono consistere di dati derivati da un singolo studio. È preferibile una dichiarazione come *"Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici nei bambini. È probabile che le interazioni siano simili a quelle rilevate nella popolazione adulta".*

Inoltre, si è raccomandato di includere in questo paragrafo un elenco dei medicinali più comunemente utilizzati in concomitanza, con riferimento alla popolazione in cui essi sono prescritti, specificando inoltre che non si tratta di un elenco esaustivo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di includere i medicinali più comunemente utilizzati nella pratica pediatrica (ad es. sulfamidici, nitrofuradantina, fenitoina, fenobarbital); tale proposta è stata approvata dal CHMP.

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Paragrafo 4.6 - Fertilità, gravidanza e allattamento

La dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era quella concordata del CSP scaturita dall'ultima procedura di condivisione del lavoro relativa allo PSUR (IE/H/PSUR/0019/002), con alcune aggiunte per conformarsi al più recente formato QRD e per fornire una raccomandazione destinata alle donne durante la gravidanza e l'allattamento.

Il testo proposto per la fertilità e l'allattamento è stato approvato dal CHMP.

Il CHMP non ha pienamente avallato la proposta per il paragrafo sulla gravidanza, poiché non era in linea con la dicitura indicata nelle linee guida sull'RPC. Inoltre, dal momento che non sono disponibili dati adeguati sull'uso di EMLA nelle donne in gravidanza, si suggerisce una dicitura più prudente e i dati sugli animali, anche se non relativi all'applicazione cutanea, devono essere comunque citati.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un testo aggiornato per la gravidanza, tenendo in considerazione le osservazioni del CHMP, e la nuova dicitura è stata approvata dal comitato.

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Paragrafo 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto il seguente testo armonizzato per l'RCP, in linea con il CSP concordato. Il CHMP si è detto d'accordo con la dicitura seguente proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

"EMLA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, se utilizzato alle dosi raccomandate".

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

La dicitura del CSP derivato dall'ultima procedura di condivisione del lavoro così come dai recenti PSUR ha costituito la base per il testo armonizzato proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La dicitura armonizzata per la popolazione pediatrica è stata tratta dall'RCP del Regno Unito.

Il CHMP si è trovato in linea generale d'accordo con il testo proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, vi era una discrepanza nella tabella delle reazioni avverse, nel paragrafo "*disturbi del sistema immunitario*". Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha elencato come effetto indesiderato raro "*reazione anafilattica (nei casi più gravi, shock anafilattico)*". Il CHMP ha commentato che, nel CSP e nell'RCP tedesco, è riportato invece "*reazioni allergiche (nei casi più gravi, shock anafilattico)*". Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha convenuto che "*reazione anafilattica*" non deve essere usato per reazioni allergiche; tuttavia, poiché non esiste un termine preferito (*Preferred Term*, PT) per "*reazioni allergiche*" nell'attuale codifica MedDRA (versione 17), sarà usato invece il termine PT "*ipersensibilità*", con approvazione del CHMP.

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Paragrafo 4.9 - Sovradosaggio

La dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era quella concordata nel CSP derivante dall'ultima procedura di condivisione del lavoro relativa allo PSUR. Questo testo è stato approvato dal CHMP con l'aggiunta del paragrafo seguente.

“Si deve considerare il fatto che i valori del pulsiossimetro potrebbero sovrastimare l'effettiva saturazione dell'ossigeno in caso di aumento della frazione di metaemoglobina; pertanto, nei casi di sospetta metemoglobinemia, potrebbe essere più utile monitorare la saturazione dell'ossigeno mediante co-ossimetria”.

Nel paragrafo 4.9 è stato aggiunto inoltre il seguente riferimento al paragrafo 4.4: *“La metaemoglobinemia clinicamente significativa deve essere trattata con un'iniezione endovenosa lenta di blu di metilene (vedere anche paragrafo 4.4)”.*

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Paragrafo 5.1 -Proprietà farmacodinamiche

La dicitura del paragrafo 5.1 si basa sulla scheda tecnica essenziale (CDS) del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, leggermente riorganizzata per presentare il testo secondo la rispettiva indicazione (cute, mucosa genitale, ulcere degli arti inferiori).

I dati sulla risposta vascolare e sulla facilità della venipuntura, incluso lo spessore cutaneo, sono stati inclusi in questo paragrafo principalmente per rispondere alle domande frequenti sull'effetto di EMLA sulle prestazioni tecniche delle punture vascolari. Queste informazioni spiegano il decorso temporale degli effetti dinamici e come gli operatori sanitari possono adattarsi per agevolare le procedure.

Per la popolazione pediatrica, il CHMP ha concordato l'inserimento del paragrafo che descrive l'interazione di EMLA con i vaccini. Il CHMP ha raccomandato inoltre di abbreviare le descrizioni dettagliate degli studi per la popolazione pediatrica, in modo da fornire una panoramica più completa del programma di studi pediatrici e delle caratteristiche pediatriche pertinenti. Inoltre, a causa dell'uso *off-label* di EMLA negli interventi di circoncisione nella popolazione pediatrica, è stata concordata l'introduzione dell'affermazione di cui al SE/W/008/pdWS/001, secondo la quale i dati pediatrici disponibili non dimostrano un'efficacia adeguata durante gli interventi di circoncisione.

Nel complesso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una nuova panoramica esaustiva, comprendente la dichiarazione sugli interventi di circoncisione, che è stata approvata dal CHMP con alcune lievi modifiche.

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Paragrafo 5.2 -Proprietà farmacocinetiche

La dicitura del paragrafo 5.2 si basa sulla CDS del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con alcune modifiche. Rispetto alla CDS, è stato proposto un ulteriore paragrafo con sottotitolo sull'applicazione ripetuta in caso di ulcere degli arti inferiori; ciò era stato oggetto di discussione durante la procedura di condivisione del lavoro dello PSUR e si è concordato di inserirlo in questo paragrafo. Sono stati aggiunti inoltre un paragrafo introduttivo che descrive le differenze nella distribuzione e nelle successive concentrazioni plasmatiche tra lidocaina e prilocaina e una descrizione dell'effetto della velocità di metabolismo e di eliminazione dipendente dall'assorbimento. Un'ulteriore frase che descrive la concentrazione plasmatica massima per i sintomi di tossicità dell'anestetico locale era presente in diversi RCP nazionali e ne è stata proposta

l'inclusione, al fine di contestualizzare gli intervalli di concentrazione riportati. Tutte queste modifiche sono state ritenute pertinenti dal CHMP e sono state approvate.

Il CHMP ha concordato di non inserire una dose massima o un'area massima da trattare nel paragrafo 4.2, ma ha proposto di introdurre brevemente le informazioni disponibili nel paragrafo 5.2, perché potrebbero essere utili al prescrivente. È stato concordato il testo seguente: *"Negli studi sull'innesto cutaneo a spessore parziale negli adulti, un'applicazione di durata fino a 7 ore e 40 minuti sulla coscia o sulla parte superiore del braccio, su un'area fino a 1.500 cm², ha prodotto concentrazioni plasmatiche massime non superiori a 1,1 µg/ml di lidocaina e 0,2 µg/ml di prilocaina"*.

Per la popolazione pediatrica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un testo indicante le concentrazioni plasmatiche di lidocaina e prilocaina per fascia d'età, inclusi la quantità di crema applicata e il tempo di applicazione della crema sulla cute. Il CHMP ha concordato di inserire queste informazioni in forma di tabella, per rendere più chiara la presentazione e per facilitare la lettura.

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

La dicitura del paragrafo 5.3 si basa sulla CDS del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, eccetto una modifica da "mutageni" a "genotossici" e l'aggiunta dei dati sulla fertilità. In linea generale il CHMP è stato d'accordo con la dicitura proposta, con alcune lievi modifiche.

La dicitura finale concordata per questo paragrafo dell'RCP è riportata nell'allegato III.

Etichettatura e foglio illustrativo

L'etichettatura e il foglio illustrativo sono stati rivisti e allineati all'RCP armonizzato adottato, come sopra discusso e come riportato nell'allegato III.

Motivi della variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in esame le divergenze individuate per EMLA e denominazioni associate con riferimento a indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione nonché nei restanti paragrafi dell'RCP;
- il comitato ha riesaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su studi clinici, dati post-immissione in commercio e letteratura pubblicata a giustificazione dell'armonizzazione delle informazioni sul prodotto proposta;
- il comitato ha concordato con l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio,

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per EMLA e denominazioni associate (vedere allegato I).