

## **II Pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

### **EMLA krēma un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums** (sk. I pielikumu)

*EMLA* ir fiksētas kombinācijas izstrādājums, kas sastāv no eļļas/ūdens emulsijas, kā arī lidokaīna un prilokaīna eitektiska maisījuma, kurā šīs vielas ir vienādās devās (pēc svara) — 2,5 % no katras aktīvās vielas. Abas aktīvās vielas ir amīdu tipa lokālās anestēzijas vielas ar ilgtermiņa klīnisko pieredzi. *EMLA* nodrošina dermālu anestēziju, no krēma atbrīvojot lidokaīnu un prilokaīnu ādas epidermas un dermas slāņos, kā arī dermas sāpju receptoru un nervgaļu tuvumā. Lidokaīns un prilokaīns stabilizē neironu membrānas, inhibējot jonu plūsmas, kas nepieciešamas impulsu ierosai un vadīšanai, tādā veidā nodrošinot vietēju anestēziju.

*EMLA* pirmo reizi tika apstiprināta Zviedrijā 1984. gadā un pašlaik ir valsts līmenī apstiprināta 22 Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) valstīs: Apvienotajā Karalistē, Austrijā, Beļģijā, Čehijas Republikā, Dānijā, Francijā, Grieķijā, Itālijā, Īrijā, Kiprā, Latvijā, Maltā, Nīderlandē, Polijā, Portugālē, Somijā, Spānijā, Vācijā un Zviedrijā un, kā arī Islandē un Norvēģijā.

Pediatrijas darba apmaiņas procedūras SE/W/008/pdWS/001 (Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. pants) īstenošanas rezultātā ir noteiktas vairākas atšķirības starp šo zāļu aprakstiem, proti, 4.1. un 4.2. nodaļas un lietošanas instrukcijas attiecīgajām nodaļām. Ņemot to vērā, Vācija (*BfArM*) ir paziņojusi *CHMP/EMA* sekretariātam par oficiālu izskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai atrisinātu atšķirības starp vietēji apstiprinātajiem zāļu aprakstiem (ZA) un visā ES vienādotu atšķirīgos ZA.

*CHMP* nosūtīja jautājumu sarakstu reģistrācijas apliecības īpašniekam, norādot uz zāļu aprakstu nodaļām, kurās atrodamas atšķirības. Zāļu aprakstu vienādošanā tika ņemtas vērā visas ES attiecīgās terapeitiskās un reglamentējošās vadlīnijas. Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtajā priekšlikumā tika atspoguļota jaunākā pieejamā zinātniskā informācija, par pamatu izmantojot pēdējā *PSUR* darba apmaiņas procedūrā (IE/H/PSUR/0019/002) reģistrācijas apliecības īpašnieka galvenajā datu lapā (*Core Data Sheet — CDS*), galvenajā drošības profilā (*Core Safety Profile — CSP*) izmantoto formulējumu un pediatrijas darba apmaiņas procedūras (SE/W/008/pdWS/001) rezultātu.

Turpmāk apkopoti galvenie punkti, kas apspriesti saistībā ar dažādu zāļu apraksta nodaļu saskaņošanu.

#### **4.1. nodaļa — Terapeitiskās indikācijas**

##### Ādas ārējā anestēzija

- *Pieaugušie*

Indikācija "*ādas ārējā anestēzija*" ir apstiprināta visās valstīs, kurās *EMLA* ir piešķirta reģistrācijas apliecība. Dažādās valstīs pastāv lingvistiskas atšķirības, piemēram, "*vietējā anestēzija*", "*topiskā analgēzija*" un "*topiskā anestēzija*". Vairumā valstu ir iekļauti piemēri "*adatas ievietošana, piemēram, intravenozie katetri vai asins paraugu ņemšana*" un "*virspusējas ķirurģiskas procedūras*".

*CHMP* uzskatīja, ka "*ārējā anestēzija*" ir optimāls apraksts. Norāžu uz nebojātu ādu, piemēram, "*adatas ievietošana*" un "*virspusējas ķirurģiskas procedūras*" efektivitāte ir pierādīta vairākos klīniskos pētījumos un tiek uzskatīta par pieņemamu.

- *Pediatriiskā populācija*

Ievērojot pediatrijas darba apmaiņas procedūru SE/W/008/pdWS/001, *EMLA* lietojums "*ārējā ādas anestēzija*" pediatriiskiem pacientiem lielākajā daļā dalībvalstu ir ieviests valsts līmenī.

CHMP atzīmēja, ka pastāv vairāki klīniskie dati, kas atbalsta frāžu "adatas ievietošana, piemēram, intravenozie katetri vai asins paraugu ņemšana un virspusējas ķirurģiskas procedūras" attiecināšanu uz pediatriko populāciju. Neskartas ādas indikāciju, piemēram, vēnas punkcijas un vakcinācijas efektivitāte un drošums tika pierādīts vairākos klīniskos pētījumos ar bērniem un tika atzīts par pieņemamu.

Lielākajā daļā valstu ir apstiprinātas šādas vecuma grupas: jaundzimušie 0–2 mēneši, zīdaiņi 3–11 mēneši un bērni 1–11 gadi. Attiecībā uz pusaudžiem  $\geq 12$  gadu vecumā zāļu aprakstā papildu frāzes ir pievienotas tikai divās valstīs. CHMP piekrita, ka lietošanu pusaudžiem īpaši atbalsta klīnisko pētījumu rezultāti, kuros pierādīts, ka pieaugušajiem un pusaudžiem ir līdzīgs raga slāņa (perkutānās absorbcijas ātruma ierobežošanas barjera) biezums.

Indikācijas "ādas ārējā anestēzija" galīgais formulējums ir šāds:

"Ādas ārējā anestēzija saistībā ar  
- adatas ievietošanu, piemēram, intravenozo katetru vai asins paraugu ņemšanu;  
- virspusējām ķirurģiskām procedūrām;  
pieaugušo un bērnu populācijā."

#### Dzimumorgānu gļotādas ārējā anestēzija

Dažādās valstīs ir lingvistiskas atšķirības, bet CHMP uzskatīja "dzimumorgānu gļotādas ārējo anestēziju" par optimālu aprakstu.

CHMP uzskatīja, ka efektivitāte lietojot dzimumorgānu gļotādas indikācijām, piemēram, aplicējot pirms virspusējām ķirurģiskām procedūrām vai infiltrācijas anestēzijas, ja tās izmanto pieaugušajiem, tika pierādīta vairākos klīniskajos pētījumos.

Divās valstīs zāļu aprakstā ir norādīta izmantošana uz dzimumorgānu gļotādas pusaudžiem. Šai populācijai ir klīniska nepieciešamība EMLA izmantot kā dzimumorgānu gļotādas ārējās anestēzijas vielu.

CHMP piekrita vienādot dzimumorgānu gļotādas indikāciju, iekļaujot lietošanu pusaudžiem. Komiteja arī norādīja, ka šai indikācijai datus par efektivitāti pieaugušajiem var ekstrapolēt uz pusaudžiem. Turklāt, ja uz dzimumorgānu gļotādas tika aplicēta atbilstošā EMLA deva, populācijai, kas jaunāka par 12 gadiem, netika noteiktas bažas par drošumu. Galīgā vienošanās par formulējumu ir šāda:

"Dzimumorgānu gļotādas ārējā anestēzija, piemēram, pirms virspusējām ķirurģiskām procedūrām vai infiltrācijas anestēzijas pieaugušajiem un pusaudžiem, kas ir  $\geq 12$  gadu veci."

#### Kāju čūlu ārējā anestēzija

EMLA efektivitāte mehāniskas (asas) nepieciešamās nekrotisko audu atdalīšanas laikā kāju čūlu gadījumā ir pierādīta vairākos klīniskos pētījumos. Rezultātā CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikumu par šīs indikācijas pievienošanu noteiktai populācijai (t. i., tikai pieaugušajiem). Tādējādi formulējums, par kuru vienojās, bija "kāju čūlu ārējā anestēzija, lai atvieglotu mehānisku tīrīšanu/nepieciešamo nekrotisko audu atdalīšanu tikai pieaugušajiem."

## **4.2. nodaļa —Devas un lietošanas veids**

### *Pieaugušie un pusaudži*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks prezentēja saskaņoto informāciju par devām un aplicēšanas laiku tabulas veidā, kur dati tika sakārtoti pēc indikācijas (piemēram, āda, dzimumorgānu gļotāda, kājas čūlas) un pēc attiecīgās procedūras.

## Āda

- *Nelielas procedūras, piemēram, adatas ievietošana un lokalizētu bojājumu ķirurģiska ārstēšana*

Dažās valstīs izmantotajā formulējumā bija dažas atšķirības (piemēram, ievainojumi vai bojājumi un virspusējas ķirurģiskas procedūras, nelielas novirzes no normas), bet CHMP vienojās par iepriekš minēto formulējumu, jo tas saskanēja ar vairumā valstu apstiprināto formulējumu. Deva un aplicēšanas laiks, par kuru vienojās, bija "2 g (aptuveni puse no 5 g tūbas) vai aptuveni 1,5 g/10 cm<sup>2</sup> 1 līdz 5 stundas". Šo devu iepriekš apstiprināja un atbalstīja klīnisko pētījumu programmā. Pusaudžu devas klīnisko pamatojumu, atsaucoties uz raga slāņa (perkutānās absorbcijas ātruma ierobežošanas barjeras) biezuma līdzību pieaugušajiem un pusaudžiem, CHMP uzskatīja par pieņemamu.

- *Lielu ķermeņa reģionu tikko skūtas ādas dermālas procedūras, piemēram, lāzera epilācija (pacients pats sev aplicē)*

Piedāvātais formulējums lietošanai uz lielu ķermeņa rajonu tikko skūtas ādas, kā arī piedāvātā deva ir iepriekš apstiprināta, un CSP tiem ir piekritusi 2012. gadā. Formulējums tika precizēts, iekļaujot frāzi "pacients pats sev aplicē".

- *Ādas procedūras lielākiem ķermeņa rajoniem, kas tiek veiktas slimnīcā, piemēram, dalītas ādas transplantācija.*

CHMP atbalstīja reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikumu, jo tas saskanēja ar lielākajā daļā valstu apstiprināto formulējumu. Deva "Aptuveni 1,5 –2 g/10 cm<sup>2</sup> 2–5 stundas" ir iepriekš apstiprināta, un CSP tai ir piekritusi 2012. gadā. Piedāvātajā saskaņotajā tekstā netika norādīta maksimālā deva vai maksimālais ārstējamā rajona izmērs. CHMP ņēma vērā, ka no pieejamajiem datiem nav iespējams iegūt datus par maksimālo ārstējamā rajona izmēru, bet piekrita īsi iepazīstināt ar 5.2. nodaļā pieejamo informāciju, jo tā var būt noderīga parakstītājam.

- *Vīriešu un sieviešu dzimumorgānu āda — pirms lokālā anestēzijas līdzekļa injekcijas*

CHMP atbalstīja reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikumu, jo tas saskanēja ar lielākajā daļā valstu apstiprināto formulējumu. Deva ir iepriekš apstiprināta, tai ir piekritusi 2012. gadā. CHMP piekrita, ka vīriešu dzimumorgāniem aplicēšanas laiks ir 15 minūtes, jo vīriešu dzimumorgānu plānajā ādā uzsūkšanās ir ātrāka nekā citās vietās. Attiecībā uz sieviešu dzimumorgānu ādu tika pievienota kājene, kurā atzīmēts, ka, aplicējot tikai EMLA 60 vai 90 minūtes, netiek nodrošināta pietiekama anestēzija, lai varētu veikt dzimumorgānu kārpas termokoagulāciju vai diatermiju.

## Dzimumorgānu gļotāda

CHMP uzskatīja par pieņemamu reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvāto saskaņoto formulējumu abām procedūrām, t. i., "lokalizētu bojājumu ķirurģiskai ārstēšanai, piemēram, dzimumorgānu kārpas noņemšanai (*condylomata acuminata*) un pirms lokālo anestēzijas līdzekļu ievades" un "pirms dzemdes kiretāžas", jo tas saskanēja ar lielākajā daļā valstu apstiprināto formulējumu. Turklāt efektivitāte dzimumorgānu gļotādas indikācijām, piemēram, aplicējot pirms virspusējām ķirurģiskām procedūrām vai infiltrācijas anestēzijas, ir pierādīta vairākos klīniskajos pētījumos. Vēl katrai iepriekš minētajai procedūrai tika apstiprināta ieteiktā deva un aplicēšanas laiks, un tie ir saskaņoti ar lielākajā daļā valstu apstiprināto formulējumu.

## Kājas čūlas

- *Mehāniska tīrīšana/kiretāža*

Formulējums "mehāniska tīrīšana/kiretāža" ir saskaņoti ar lielākajā daļā valstu apstiprināto formulējumu. Piedāvātā deva un aplicēšanas laiks ir iepriekš apstiprināti un vispārārtīti.

## *Pediātriskā populācija*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza informāciju par devām un aplicēšanas veidu pediātriskiem pacientiem tabulas veidā, kur dati tika sakārtoti pēc vecuma grupas un attiecīgās procedūras.

Nelielās procedūrās, piemēram, ievietojot adatu un ķirurģiski ārstējot lokalizētus bojājumus, pediātriskajā populācijā izmantotās devas lielākajā daļā valstu iepriekš ir saskaņotas. Tomēr atsevišķu valstu zāļu aprakstos bija dažas atšķirības attiecībā uz jaunāko vecuma grupu un ieteicamās devas minimālo intervālu.

Kopumā CHMP uzskatīja, ka piedāvātās pediātriskās devas ir pieņemamas, izņemot devas biežumu populācijā no 0 līdz 3 mēnešiem. CHMP uzskatīja, ka šajā vecuma grupā devu drīkst pielāgot tikai reizi 24 stundās, un tādēļ galu galā nolēma, ka zāļu aprakstā šajā nodaļā ir jāpievieno attiecīgs ierobežojums. Vēl tika uzskatīts, ka nepieciešams pievienot līdzīgu ierobežojumu (ar brīdinājumiem) bērniem, kuri ir vecāki par 3 mēnešiem. Galīgais formulējums tādēļ ir šāds: "*Laicīgi dzimušiem jaundzimušajiem un jaundzimušajiem, kuri ir jaunāki par 3 mēnešiem, 24 stundu periodā drīkst aplicēt tikai vienu devu. Bērniem, kuri vecāki par 3 mēnešiem, 24 stundu periodā drīkst aplicēt maksimāli 2 devas un starp tām ir jābūt vismaz 12 stundu intervālam, sk. 4.4. un 4.8. nodaļu.*"

CHMP vēl uzskatīja, ka šajā nodaļā ir jāiekļauj informācija, kas līdzīga devas rekomendācijām pieaugušajiem un pusaudžiem lietošanai uz dzimumorgānu gļotādas, norādot, ka EMLA nav ieteicams lietot uz dzimumorgānu gļotādas bērniem. Vienošanās par formulējumu ir šāda: "*Bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem, drošība un efektivitāte EMLA lietošanā uz dzimumorgānu ādas un gļotādas nav pierādīta. Pieejamie pediātriskie dati nepierāda pietiekamu efektivitāti, veicot apgraižšanu.*"

Visbeidzot, vecuma diapazoni tika grozīti saskaņā ar Norādījumiem par zāļu klīnisko izmeklēšanu pediātriskajā populācijā — CPMP/ICH/2711/99, kā arī, lai atspoguļotu pediātrisko pacientu nikotīnamīdadenīndinukleīda reducētās formas (NADM) reduktāzes brieduma pakāpi.

Šīs nodaļās galīgais formulējums, par kuru panākta vienošanās, atrodams III pielikumā.

### **4.3. nodaļa — Kontrindikācijas**

Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātās un CHMP atbalstītās kontrindikācijas ir šādas: "*Paaugstināta jutība pret lidokaīnu un/vai prilokaīnu vai amīdu tipa lokālajiem anestēzijas līdzekļiem, vai jebkuru no 6.1. nodaļā uzskaitītajām palīgvielām.*" Formulējums bija saskaņā ar pēdējā darba apmaiņas CSP izmantoto formulējumu.

### **4.4. nodaļa — Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvājums bija saskaņā ar pēdējā darba apmaiņas CSP izmantoto formulējumu. Turklāt tika panākta vienošanās par informāciju par pulsa oksimetriju un glikozes–6–fosfātdehidrogenāzes deficīta antidotiem.

CHMP uzskatīja par pieņemamu piedāvāto formulējumu par citiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā (piemēram, aplicēšanu un vajējām brūcēm, atopisko dermatītu, aplicēšanu acu tuvumā vai uz bojātas bungplēvītes).

CHMP pieprasīja iekļaut brīdinājumu pediātriskajai populācijai attiecībā uz maksimālo devu skaitu 24 stundu periodā. Tika panākta vienošanās par šādu formulējumu: "*Jaundzimušiem*

*zīdaiņiem/zīdaiņiem, kuri jaunāki par 3 mēnešiem, līdz 12 stundām pēc EMLA ieteicamās devas aplicēšanas bieži novēro pārejošu, klīniski nenozīmīgu methemoglobīna līmeņa paaugstināšanos. Ja ieteicamā deva tiek pārsniegta, pacients ir jānovēro methemoglobīnēmijas sekundāro sistēmisko nevēlamo blakusparādību dēļ (sk. 4.2., 4.8. un 4.9. nodaļu)."*

CHMP piekrita 4.4. nodaļā attēlot piezīmi par "dūrienu papēdī" saskaņā ar 2012. gada 24. septembra CSP vienošanos. Galīgā vienošanās par formulējumu ir šāda: "*Pētījumos nav pierādīta EMLA efektivitāte lietojot jaundzimušiem zīdaiņiem pirms duršanas papēdī.*"

Visbeidzot, CHMP uzskatīja, ka 4.4. nodaļā ir jāpievieno ieteikums nelietot EMLA bērniem uz dzimumorgānu ādas, kam jāatbilst 4.2. nodaļas formulējumam.

Galīgā vienošanās par šīs nodaļas formulējumu atrodama III pielikumā.

#### **4.5. nodaļa — Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

CHMP kopumā uzskatīja par pieņemamu reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvājumu, kas bija saskaņots ar CSP apstiprināto formulējumu (IE/H/PSUR/0019/002). Tomēr komiteja atzīmēja, ka atbilstoši zāļu apraksta vadlīnijām šī nodaļa ir jānoformulē pēc iespējas vienkāršākā veidā, lai izceltu mijiedarbības, kuru dēļ tiek dotas praktiskās rekomendācijas attiecībā uz zāļu izmantošanu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvājumā tika iekļauti pediatrikas populācijas atsevišķa pētījuma rezultāti, bet CHMP norādīja, ka pediatrikās populācijas informācijā nedrīkst būt tikai viena atsevišķa pētījuma dati. Ieteicams ievietot paziņojumu, piemēram: "*Specifiski mijiedarbības pētījumi ar bērniem nav veikti. Visticamākais, ka mijiedarbība ir līdzīga pieaugušo populācijai.*"

Turklāt tika ieteikts, ka šajā nodaļā būtu jāiekļauj visbiežāk vienlaicīgi lietoto zāļu saraksts, kas raksturīgs populācijai, kurā tās tiek parakstītas, kā arī skaidri jānorāda, ka šis saraksts nav pilnīgs. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvāja iekļaut pediatrikajā praksē visbiežāk izmantotās zāles (piemēram, sulfonamīdus, nitrofuradantīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu), un CHMP apstiprināja šo priekšlikumu.

Galīgā vienošanās par šīs nodaļas formulējumu atrodama III pielikumā..

#### **4.6. nodaļa — Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātajā formulējumā tika izmantots CSP izmantotais formulējums no pēdējās PSUR darba apmaiņas procedūras (IE/H/PSUR/0019/002) ar papildinājumiem, lai tie atbilstu jaunākajai ORD veidnei un nodrošinātu rekomendācijas grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

CHMP apstiprināja piedāvāto tekstu attiecībā uz fertilitāti un barošanu ar krūti.

CHMP pilnībā neatbalstīja piedāvāto rindkopu par grūtniecību, jo tā nebija saskaņota ar zāļu apraksta vadlīnijas formulējumu. Turklāt, tā kā nav pietiekamu datu par EMLA lietošanu grūtniecēm, tika ierosināts izmantot uzmanīgāku formulējumu un izmantot datus par dzīvniekiem, kaut gan tie nav saistīti ar aplicēšanu uz ādas, tomēr tie ir jācitē.

Ņemot vērā CHMP komentārus, reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvāja atjauninātu tekstu par grūtniecību, un Komiteja apstiprināja jauno formulējumu.

Galīgā vienošanās par šīs nodaļas formulējumu atrodama III pielikumā.

#### **4.7. nodaļa – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvāja turpmāk norādīto saskaņoto zāļu apraksta tekstu, kas bija saskaņots ar CSP apstiprināto formulējumu. CHMP piekrita izmantot reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvāto formulējumu, kas ir šāds:

*"EMLA, lietojot ieteicamajās devās, neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus."*

#### **4.8. nodaļa — Nevēlamās blakusparādības**

Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātā saskaņotā teksta pamatā bija CSP jaunākajā darba apmaiņas procedūrā izmantotais formulējums un jaunākie PSUR dati. Saskaņotais pediatrikais formulējums ir ņemts no Apvienotās Karalistes zāļu apraksta.

CHMP kopumā piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātajam tekstam. Tomēr nodaļas "imūnsistēmas traucējumi" nevēlamo blakusparādību tabulā bija nesakritība. Kā retu blakusparādību reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja "*anafilaktisku reakciju (smagos gadījumos — anafilaktisko šoku)*". CHMP komentēja, ka CSP un Vācijas zāļu aprakstā tā vietā ir norādīts "*alerģiskas reakcijas (smagos gadījumos anafilaktisko šoku)*". Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita, ka, aprakstot alerģiskas reakcijas, nedrīkst izmantot formulējumu "*anafilaktiska reakcija*". Tomēr, tā kā pašlaik aktuālajā MedDRA kodēšanas (17. versija) sistēmā terminam "*alerģiskas reakcijas*" nav ieteiktā apzīmējuma (IA), tā vietā tiks izmantots IA termins "*paaugstināta jutība*". CHMP to apstiprināja.

Galīgā vienošanās par šīs nodaļas formulējumu atrodama III pielikumā.

#### **4.9. nodaļa — Pārdozēšana**

Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātais formulējums bija CSP izmantotais formulējums no pēdējās PSUR darba apmaiņas procedūras. CHMP apstiprināja šo tekstu, pievienojot turpmāk norādīto rindkopu.

*"Jāņem vērā fakts, ka paaugstinātas methemoglobīna frakcijas gadījumā pēc pulsa oksimetra vērtības var pārāk augstu novērtēt faktisko skābekļa piesātinājumu. Tāpēc, ja ir aizdomas par methemoglobīnēmiju, skābekļa piesātinājumu var būt noderīgi novērtēt ar papildus oksimetriju".*

Atsauce uz 4.4. nodaļu tika pievienota arī 4.9. nodaļā: "*Klīniski nozīmīga methemoglobīnēmija ir jāārstē ar lēnu intravenozu metilēnzilā injekciju (sk. arī 4.4. nodaļu)*".

Galīgā vienošanās par šīs nodaļas formulējumu atrodama III pielikumā.

#### **5.1. nodaļa — Farmakodinamiskās īpašības**

Formulējums 5.1. nodaļā ir balstīts uz reģistrācijas apliecības īpašnieka galveno datu lapu, kurā veiktas nelielas izmaiņas, lai tekstā būtu minēta attiecīgā indikācija (piemēram, āda, dzimumorgānu gļotāda, kājas čūlas).

Šajā nodaļā tika iekļauti dati par asinsvadu atbildes reakciju un vēnas punkcijas atvieglošanu, galvenokārt, lai atbildētu uz biežajiem jautājumiem par EMLA ietekmi uz asinsvadu punkcijas tehnisko izpildījumu. Šī informācija izskaidro dinamiskos efektus laika gaitā un kā veselības aprūpes speciālisti var pielāgoties, lai atvieglotu procedūras.

CHMP piekrita pediatrikajai populācijai pievienot rindkopu, kurā aprakstīta EMLA mijiedarbība ar vakcīnām. CHMP ieteica arī saīsināt detalizētos pētījumu aprakstus pediatrikajai populācijai, lai nodrošinātu saprotamāku pārskatu par attiecīgo pediatrijas pētījumu programmu un attiecīgajām pediatrikajām īpašībām. Turklāt, tā kā EMLA tiek nereglamentēti lietots pediatrikās apgraizīšanas procedūrās, tika nolemts ieviest SE/W/008/pdWS.001 paziņojumu, ka pieejamie pediatrikie dati nepierāda pietiekamu iedarbību apgraizīšanas procedūru laikā.

Kopumā reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvāja jaunu, visaptverošu pārskatu, kurā tika iekļauts paziņojums par apgraizīšanas procedūrām, un CHMP to apstiprināja ar dažiem nelieliem grozījumiem.

Galīgā vienošanās par šīs nodaļas formulējumu atrodama III pielikumā.

## **5.2. nodaļa — Farmakokinētiskās īpašības**

Formulējums 5.2. nodaļā ir balstīts uz reģistrācijas apliecības īpašnieka CDS ar dažiem labojumiem. Salīdzinot ar CDS, tika piedāvāta jauna apakšnodaļa par atkārtotu aplicēšanu kāju čūlām. To apsprieda PSUR darba apmaiņas procedūrā, un tika panākta vienošanās par šīs apakšnodaļas iekļaušanu šajā nodaļā. Vēl tika pievienota ievada rindkopa, kurā aprakstītas atšķirības starp lidokaīna un prilokaīna izkliedi un secīgo koncentrāciju plazmā, kā arī apraksts par metabolisma ātruma ietekmi atkarībā no absorbcijas un eliminācijas. Vairāku valstu zāļu aprakstos bija papildu teikums, kurā aprakstīta maksimālā koncentrācija plazmā, pie kādas novēro lokālās anestēzijas toksicitātes simptomus. Tika ierosināts arī pievienot šajā kontekstā ziņoto koncentrāciju diapazonus. CHMP visus šos labojumus uzskatīja par svarīgiem un tos apstiprināja.

CHMP piekrita, ka 4.2. nodaļā netiek iekļauti dati par maksimālo devu vai ārstējamā rajona izmēru, bet ierosināja 5.2. nodaļā īsi iepazīstināt ar pieejamo informāciju, jo tā var būt noderīga parakstītājam. Tika panākta vienošanās par šādu formulējumu: "*Pētījumos ar dalītas ādas transplantāciju pieaugušiem pacientiem zāles tika aplicētas līdz 7 stundām un 40 minūtēm augšstilba vai augšdelma platībai līdz 1500 cm<sup>2</sup>, kā rezultātā maksimālās koncentrācijas plazmā nepārsniedza 1,1 µg/ml lidokaīnam un 0,2 µg/ml prilokaīnam.*"

Pediatrikajai populācijai reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvāja tekstu, kurā norādītas lidokaīna un prilokaīna koncentrācijas vecuma grupā, tostarp, aplicētā krēma daudzums un krēma aplicēšanas laiks uz ādas. CHMP piekrita ievietot šo informāciju tabulas formātā, jo tā būtu skaidrāk attēlota un salasāma.

Galīgā vienošanās par šīs nodaļas formulējumu atrodama III pielikumā.

## **5.3. nodaļa — Preklīniskie dati par drošumu**

Formulējums, kas izmantots 5.3. nodaļā, ir balstīts uz reģistrācijas apliecības īpašnieka CDS paredzētajām izmaiņām no "mutagēns" uz "genotoksisks" un fertilitātes datu pievienošanas. Kopumā CHMP apstiprināja piedāvāto formulējumu ar dažiem nelieliem grozījumiem.

Galīgā vienošanās par šīs nodaļas formulējumu atrodama III pielikumā.

## **Markējuma teksts un lietošanas instrukcija**

Markējuma teksts un lietošanas instrukcija tika pārskatīti un pielāgoti pieņemtajam saskaņotajam zāļu aprakstam, kā aprakstīts augstāk un redzams III pielikumā.



## Reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja sprieda par izskatīšanu;
- komiteja izskatīja noteiktās atšķirības *EMLA* un saistīto nosaukumu zāļu aprakstos attiecībā uz terapeitiskajām indikācijām, devām un ievadīšanas veidu, kā arī citās zāļu apraksta nodaļās;
- komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto klīnisko pētījumu datus, pēcreģistrācijas datus un publicēto literatūru, pamatojoties uz kuru tika veikta zāļu apraksta saskaņošana;
- komiteja piekrita veikt reģistrācijas apliecības saņēmēja ierosināto zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņošanu.

*CHMP* ieteica veikt izmaiņas *EMLA* un saistīto nosaukumu reģistrācijas apliecību noteikumos, kas izklāstīti III pielikumā, attiecībā uz zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju (sk. I pielikumu).