

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van EMLA-crème en verwante namen (zie bijlage I)

EMLA is een vaste-combinatieproduct dat bestaat uit een olie-wateremulsie en een eutectisch mengsel van lidocaïne en prilocaïne in gelijke hoeveelheden (qua gewicht), waarin 2,5% van elke werkzame stof aanwezig is. De werkzame stoffen zijn beide lokale anesthetica van het amidetype met langdurige klinische ervaring. EMLA zorgt voor dermale anesthesie door afgifte van lidocaïne en prilocaïne vanuit de crème in de epidermale en dermale lagen van de huid en in de buurt van dermale pijnreceptoren en zenuwuiteinden. Lidocaïne en prilocaïne stabiliseren neuronale membranen door de ionstromen te remmen die vereist zijn voor het initiëren en geleiden van impulsen, met lokale anesthesie als gevolg.

EMLA werd in 1984 voor het eerst goedgekeurd in Zweden en is op dit moment nationaal goedgekeurd in 22 landen van de Europese Economische Ruimte (EER): België, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Ierland, Italië, Letland, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Spanje, Tsjechië, het Verenigd Koninkrijk en Zweden en ook in IJsland en Noorwegen.

Als gevolg van de implementatie van de uitkomst van de pediatrische samenwerkingsprocedure SE/W/008/pdWS/001 (artikel 45 van Verordening (EG) nr. 1901/2006) zijn verscheidene verschillen tussen de samenvattingen van de productkenmerken (*summaries of product characteristics*, SPC's) van dit product vastgesteld, namelijk in de rubrieken 4.1 en 4.2 en in de desbetreffende rubrieken van de bijsluiter. Met het oog hierop kondigde Duitsland (BfArM) aan het CHMP/EMA-secretariaat een officiële verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG aan om verschillen tussen de nationale productinformaties op te heffen en zodoende deze van elkaar verschillende productinformaties in de gehele EU te harmoniseren.

Het CHMP zond de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een vragenlijst toe waarin werd aangegeven in welke rubrieken van de SPC's sprake was van verschillen. Bij de harmonisatie van de SPC's werden alle relevante therapeutische en bestuursrechtelijke richtsnoeren in de EU in aanmerking genomen. In het door de vergunninghouder gepresenteerde voorstel werd uitgegaan van de meest recente wetenschappelijke informatie, waarbij het kerngegevensblad (*Core Data Sheet*, CDS) van de vergunninghouder, de in het kernveiligheidsprofiel (*Core Safety Profile*, CSP) van de laatste PSUR-samenwerkingsprocedure (IE/H/PSUR/0019/002) overeengekomen formulering en de uitkomst van de pediatrische samenwerkingsprocedure (SE/W/008/pdWS/001) als basis werden gebruikt.

Hieronder worden de belangrijkste punten inzake de harmonisatie van de verschillende rubrieken van de SPC samengevat.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Topische anesthesie van de huid

- *Volwassenen*

De indicatie '*topische anesthesie van de huid*' is goedgekeurd in alle landen waar voor EMLA een vergunning voor het in de handel brengen is verleend. Er bestaan een aantal taalkundige verschillen tussen de landen, zoals '*lokale anesthesie*', '*topische analgesie*' en '*topische anesthesie*'. De meeste landen geven de voorbeelden '*het inbrengen van een naald, bijv. intraveneuze katheters of het nemen van bloedmonsters*' en '*oppervlakkige chirurgische procedures*'.

Het CHMP beschouwde '*topische anesthesie*' als de optimale beschrijving. De werkzaamheid bij indicaties met betrekking tot intacte huid zoals '*het inbrengen van een naald*' en '*oppervlakkige chirurgische procedures*' is in een aantal klinische onderzoeken aangetoond en wordt aanvaardbaar geacht.

- *Pediatrische patiënten*

Na de pediatrische samenwerkingsprocedure SE/W/008/pdWS/001 is het gebruik van EMLA bij '*topische anesthesie van de huid*' bij pediatriese patiënten in het merendeel van de lidstaten nationaal geïmplementeerd.

Het CHMP merkte op dat er verscheidene klinische gegevens zijn die het opnemen van '*topische anesthesie van de huid in verband met het inbrengen van een naald, bijv. intraveneuze katheters of het nemen van bloedmonsters en bij oppervlakkige chirurgische procedures*' bij pediatriese patiënten ondersteunen. De werkzaamheid en veiligheid bij indicaties met betrekking tot intacte huid zoals venapunctie en vaccinatie is in een aantal klinische onderzoeken bij kinderen aangetoond en werd aanvaardbaar geacht.

In de meeste landen zijn de volgende leeftijdsgroepen goedgekeurd: neonaten van 0-2 maanden, zuigelingen van 3-11 maanden en kinderen van 1-11 jaar. Wat adolescenten ≥ 12 jaar betreft, is (met uitzondering van twee landen) niet eerder in de SPC's een formulering geïmplementeerd. Het CHMP was het ermee eens dat het gebruik bij adolescenten specifiek wordt ondersteund door klinische onderzoeken die bewijsmateriaal verschaffen voor de vergelijkbaarheid van de dikte van het stratum corneum (de snelheidsbeperkende barrière voor percutane absorptie) bij volwassenen en adolescenten.

De definitieve overeengekomen formulering voor de indicatie '*topische anesthesie van de huid*' was:

'Topische anesthesie van de huid in verband met
- het inbrengen van een naald, bijv. intraveneuze katheters of het nemen van bloedmonsters,
- oppervlakkige chirurgische procedures
bij volwassenen en bij pediatriese patiënten.'

Topische anesthesie van de genitale slijmvliezen

Er bestaan een aantal taalkundige verschillen tussen de nationale teksten, maar het CHMP beschouwde '*topische anesthesie van de genitale slijmvliezen*' als de optimale beschrijving.

Het CHMP was van mening dat de werkzaamheid bij indicaties met betrekking tot genitale slijmvliezen zoals toepassing voorafgaand aan oppervlakkige chirurgische procedures of infiltratie-anesthesie voor gebruik bij volwassenen in een aantal klinische onderzoeken is aangetoond.

Het gespecificeerde gebruik op genitale slijmvliezen bij adolescenten is in de SPC van twee landen opgenomen. Er bestaat een klinische behoefte aan het gebruik van EMLA als topisch anestheticum voor de genitale slijmvliezen in deze populatie.

Het CHMP stemde in met het harmoniseren van de indicatie voor de genitale slijmvliezen door het gebruik bij adolescenten toe te voegen. Het Comité merkte ook op dat gegevens over werkzaamheid bij volwassenen bij deze indicatie kunnen worden geëxtrapoleerd naar adolescenten. Daarnaast konden geen veiligheidsproblemen worden vastgesteld in de populatie jonger dan 12 jaar die EMLA op genitale slijmvliezen gebruikte, mits de juiste dosering werd toegepast. De definitieve overeengekomen formulering was:

'Topische anesthesie van de genitale slijmvliezen, bijv. voorafgaand aan oppervlakkige chirurgische procedures of infiltratie-anesthesie bij volwassenen en adolescenten ≥ 12 jaar.'

Topische anesthesie van beenzweren

De werkzaamheid van EMLA bij mechanische (scherpe) debridering van beenzweren is in een aantal klinische onderzoeken aangetoond. Als gevolg hiervan keurde het CHMP het voorstel van de vergunninghouder voor deze indicatie goed, met toevoeging van de betreffende populatie (d.w.z. uitsluitend volwassenen). Derhalve was de overeengekomen formulering '*topische anesthesie van beenzweren om mechanische reiniging/debridering te vergemakkelijken, uitsluitend bij volwassenen.*'

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en adolescenten

De geharmoniseerde informatie over dosering en applicatietijd werd door de vergunninghouder per indicatie (d.w.z. huid, genitale slijmvlies, beenzweren) en per betreffende procedure in tabelvorm gepresenteerd.

Huid

- *Kleine ingrepen, bijv. het inbrengen van een naald en chirurgische behandeling van gelokaliseerde laesies*

Er waren een aantal verschillen in de in sommige landen gebruikte formulering (bijv. letsels of laesies en oppervlakkige chirurgische procedures, kleine afwijkingen), maar het CHMP stemde in met de bovenstaande formulering aangezien deze overeenkwam met de in de meeste landen goedgekeurde formulering. De overeengekomen dosering en applicatietijd was '*2 g (ongeveer de helft van een tube van 5 g) of ongeveer 1,5 g/10 cm² gedurende 1 tot 5 uur*'. Deze dosering werd eerder goedgekeurd en ondersteund door het klinische onderzoeksprogramma. De klinische onderbouwing voor de dosering bij adolescenten waarbij werd verwezen naar de vergelijkbaarheid van de dikte van het stratum corneum (de snelheidsbeperkende barrière voor percutane absorptie) bij volwassenen en adolescenten werd door het CHMP aanvaardbaar geacht.

- *Dermale procedures bij onlangs geschoren huid van grote lichaamsoppervlakken, bijv. laserontharing (zelfapplicatie door patiënt)*

De voorgestelde formulering voor gebruik op onlangs geschoren huid op grote lichaamsoppervlakken alsmede de voorgestelde dosering zijn eerder goedgekeurd en zijn in overeenstemming met het in 2012 overeengekomen CSP. De formulering werd voor de duidelijkheid verbeterd tot 'zelfapplicatie door patiënt'.

- *Dermale procedures op grotere oppervlakken in een ziekenhuis-setting, bijv. 'split-skin grafting'*

Het voorstel van de vergunninghouder werd door het CHMP ondersteund aangezien dit in overeenstemming was met de formulering in de meeste landen. De dosering '*Ongeveer 1,5-2 g/10 cm² gedurende 2-5 uur*' werd eerder goedgekeurd en is in overeenstemming met het in 2012 overeengekomen CSP. Er werd geen maximale dosis of maximaal te behandelen gebied gespecificeerd in de geharmoniseerde voorgestelde tekst. Het CHMP merkte op dat uit de beschikbare gegevens geen maximaal te behandelen oppervlak kan worden afgeleid, maar stemde ermee in om de beschikbare informatie kort te vermelden in rubriek 5.2, aangezien deze nuttig kan zijn voor de voorschrijver.

- *Huid van mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen – voorafgaand aan injectie van lokale anesthetica*

Het voorstel van de vergunninghouder werd door het CHMP ondersteund aangezien dit in overeenstemming was met de formulering in de meeste landen. De dosering werd eerder goedgekeurd en is in overeenstemming met het in 2012 overeengekomen CSP. Het CHMP stemde in met de applicatietijd van 15 minuten voor mannelijke geslachtsorganen aangezien de dunne mannelijke genitale huid snellere absorptie mogelijk maakt dan andere huid. Voor vrouwelijke genitale huid werd een voetnoot toegevoegd waarin staat dat EMLA op zichzelf, aangebracht gedurende 60 of 90 minuten, onvoldoende anesthesie biedt voor thermocauterisatie of diathermie van genitale wratten.

Genitale slijmvliezen

De voorgestelde geharmoniseerde formulering van de vergunninghouder voor beide procedures, d.w.z. 'chirurgische behandeling van gelokaliseerde laesies, bijv. verwijdering van genitale wratten (condylomata acuminata) en voorafgaand aan injectie van lokale anesthetica' en 'voorafgaand aan cervicale curettage', werd door het CHMP aanvaardbaar geacht aangezien deze in overeenstemming was met de formulering in de meeste landen. Daarnaast is werkzaamheid bij indicaties met betrekking tot genitale slijmvliezen, zoals toepassing voorafgaand aan oppervlakkige chirurgische procedures of infiltratie-anesthesie, aangetoond in een aantal klinische onderzoeken. De voorgestelde dosering en applicatietijd voor elk van de bovengenoemde procedures werd ook goedgekeurd en was in overeenstemming met de goedgekeurde formulering in de meeste landen.

Beenzweren

- Mechanische reiniging/debridering

De formulering '*mechanische reiniging/debridering*' is in overeenstemming met de in de meeste landen goedgekeurde formulering. De voorgestelde dosis en applicatietijd werden eerder goedgekeurd en hebben algemeen ingang gevonden.

Pediatrische patiënten

Wat de dosering en de applicatietijd voor pediatrische patiënten betreft, werd de informatie door de vergunninghouder per leeftijdsgroep en per betreffende procedure in tabelvorm gepresenteerd.

De voor kleine ingrepen zoals het inbrengen van een naald en chirurgische behandeling van gelokaliseerde laesies bij pediatrische patiënten gebruikte dosering is in de meeste landen eerder geharmoniseerd. Er waren echter een aantal verschillen in de nationale SPC's met betrekking tot de jongste leeftijdsgroep en de aanwezigheid van een minimaal aanbevolen doseringsinterval.

Over het algemeen werd de voorgestelde pediatrische dosering door het CHMP aanvaardbaar geacht, met uitzondering van de doseringsfrequentie in de populatie tussen 0-3 maanden. Het CHMP is van mening dat deze leeftijdsgroep slechts eenmaal per 24 uur een dosis mag krijgen toegediend en als gevolg hiervan was het CHMP van mening dat wat dit betreft een beperking dient te worden opgenomen in deze SPC-rubriek. Een vergelijkbare beperking (met voorbehoud) voor kinderen van 3 maanden en ouder werd ook nodig geacht. Als gevolg hiervan was de definitieve overeengekomen formulering: '*Bij voldragen pasgeboren zuigelingen en zuigelingen jonger dan 3 maanden mag in een periode van 24 uur slechts één enkelvoudige dosis worden aangebracht. Bij kinderen van 3 maanden en ouder mogen, met ten minste 12 uur ertussen, maximaal 2 doses worden toegediend in een periode van 24 uur, zie de rubrieken 4.4 en 4.8.*'

Het CHMP was ook van mening dat, vergelijkbaar met de dosisaanbevelingen die voor volwassenen en adolescenten met betrekking tot het gebruik op genitale huid worden gegeven, informatie over afrading van EMLA op genitale huid bij kinderen in deze rubriek dient te worden opgenomen. De

overeengekomen formulering was: *'De veiligheid en werkzaamheid voor het gebruik van EMLA op genitale huid en genitale slijmvliezen zijn bij kinderen jonger dan 12 jaar niet vastgesteld. De beschikbare pediatrische gegevens tonen geen adequate werkzaamheid aan voor circumcisie.'*

Ten slotte werden de leeftijdsgroepen gewijzigd in overeenstemming met de *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population* - CPMP/ICH/2711/99 en ook om de mate van maturiteit van NADH-reductase bij pediatrische patiënten weer te geven.

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De door de vergunninghouder voorgestelde en door het CHMP bekrachtigde contra-indicatie was *'Overgevoeligheid voor lidocaine en/of prilocaine of lokale anesthetica van het amidetype of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen'*. Deze formulering was in overeenstemming met de formulering van het meest recente samenwerkings-CSP.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De vergunninghouder diende een voorstel in dat in overeenstemming was met de formulering van het meest recente samenwerkings-CSP. Daarnaast is informatie over puls-oximetrie en antidota bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie overeengekomen.

De voorgestelde formulering voor andere waarschuwingen en voorzorgen (bijv. applicatie op open wonden, atopische dermatitis, applicatie in de buurt van de ogen of op een beschadigd trommelvlies) werd door het CHMP aanvaardbaar geacht.

Het CHMP verzocht om het opnemen van een waarschuwing voor pediatrische patiënten met betrekking tot het maximale aantal doses in 24 uur. De volgende formulering werd overeengekomen: *'Bij pasgeboren zuigelingen/zuigelingen jonger dan 3 maanden wordt vaak een voorbijgaande, klinisch insignificante stijging van de concentratie methemoglobine waargenomen tot 12 uur na applicatie van EMLA in de aanbevolen dosering. Als de aanbevolen dosis wordt overschreden, dient de patiënt te worden gecontroleerd op systemische bijwerkingen als gevolg van methemoglobinemie (zie rubriek 4.2, 4.8 en 4.9).'*

Het CHMP stemde ermee in om de opmerking over 'hielprikken' in rubriek 4.4 weer te geven, in overeenstemming met het overeengekomen CSP van 24 september 2012. De definitieve formulering is: *'Onderzoeken hebben de werkzaamheid van EMLA voor hielprikken bij pasgeboren zuigelingen niet kunnen aantonen.'*

Ten slotte was het CHMP van mening dat afrading van het gebruik van EMLA op genitale huid voor kinderen eveneens in rubriek 4.4 dient te worden opgenomen, in overeenstemming met de formulering in 4.2.

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De vergunninghouder diende in overeenstemming met de overeengekomen CSP-formulering (IE/H/PSUR/0019/002) een voorstel in dat over het algemeen aanvaardbaar werd geacht door het CHMP. Het Comité gaf echter aan dat, volgens het SPC-richtsnoer, deze rubriek zo eenvoudig mogelijk gepresenteerd dient te worden om op de interacties te wijzen, resulterend in een praktische aanbeveling met betrekking tot het gebruik van het geneesmiddel.

Het voorstel van de vergunninghouder omvatte resultaten van één enkel onderzoek met betrekking tot pediatrische patiënten, maar het CHMP verklaarde dat de informatie voor pediatrische patiënten niet mag bestaan uit gegevens van één enkel onderzoek. Een opmerking als *'Er zijn geen specifieke interactieonderzoeken bij kinderen uitgevoerd. Interacties zijn waarschijnlijk vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten'* heeft de voorkeur.

Daarnaast werd aangeraden om in deze rubriek een lijst op te nemen van de vaakst gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen met betrekking tot de patiënten bij wie ze worden voorgeschreven, waarbij ook duidelijk wordt gemaakt dat deze lijst niet volledig is. De vergunninghouder stelde voor om de geneesmiddelen op te nemen die vaker worden gebruikt in de pediatrische praktijk (bijv. sulfonamiden, nitrofurantoïne, fenytoïne, fenobarbital), wat door het CHMP werd goedgekeurd.

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De door de vergunninghouder voorgestelde formulering was de in het CSP overeengekomen formulering uit de meest recente PSUR-samenwerkingsprocedure (IE/H/PSUR/0019/002), waarbij toevoegingen in overeenstemming moesten zijn met het meest recente ORD-model en een aanbeveling voor zwangere en borstvoeding gevende vrouwen moest worden gedaan.

De voorgestelde tekst met betrekking tot vruchtbaarheid en borstvoeding werd door het CHMP goedgekeurd.

Het CHMP ondersteunde het voorstel voor de paragraaf over zwangerschap niet volledig, aangezien dit niet in overeenstemming was met de in het SPC-richtsnoer gegeven formulering. Aangezien er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van EMLA bij zwangere vrouwen, wordt bovendien een zorgvuldigere formulering voorgesteld en dienen diergegevens – hoewel deze geen betrekking hebben op dermale toepassing – toch te worden aangehaald.

De vergunninghouder overlegde een bijgewerkte tekst met betrekking tot zwangerschap waarbij rekening werd gehouden met de opmerkingen van het CHMP en de nieuwe formulering werd door het Comité goedgekeurd.

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De houder van de handelsvergunning stelde de volgende geharmoniseerde SPC-tekst voor, die in overeenstemming is met het overeengekomen CSP. Het CHMP keurde de volgende door de vergunninghouder voorgestelde formulering goed:

'EMLA heeft bij gebruik in de aanbevolen doses geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.'

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

De formulering van het CSP van de meest recente samenwerkingsprocedure alsmede de recente PSUR's dienden als basis voor de door de vergunninghouder voorgestelde geharmoniseerde tekst. De geharmoniseerde pediatrische formulering is overgenomen uit de SPC voor het Verenigd Koninkrijk.

Het CHMP stemde over het algemeen in met de door de vergunninghouder voorgestelde tekst. Er was echter een discrepantie in de tabel met bijwerkingen, in de rubriek '*immuunsysteemaandoeningen*'. De vergunninghouder vermeldde als zeldzame bijwerking '*anafylactische reactie (in de meest ernstige gevallen anafylactische shock)*'. Het CHMP merkte op dat in het CSP en in de Duitse SPC in plaats hiervan '*allergische reacties (in de meest ernstige gevallen anafylactische shock)*' is vermeld. De vergunninghouder was het ermee eens dat '*anafylactische reactie*' niet dient te worden gebruikt voor allergische reacties; aangezien er echter geen voorkeursterm voor '*allergische reacties*' is in de huidige MedDRA-codering (versie 17), zal in plaats hiervan de voorkeursterm '*overgevoeligheid*' worden gebruikt. Dit werd door het CHMP goedgekeurd.

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Rubriek 4.9 – Overdosering

De door de vergunninghouder voorgestelde formulering was de in het CSP overeengekomen formulering van de meest recente PSUR-samenwerkingsprocedure. Deze tekst werd door het CHMP goedgekeurd met toevoeging van de onderstaande paragraaf.

'Er dient rekening te worden gehouden met het feit dat puls-oximeterwaarden kunnen leiden tot overschatting van de feitelijke zuurstofverzadiging in het geval van een verhoogde methemoglobinefractie; daarom kan het in gevallen van vermoedelijke methemoglobinemie nuttiger zijn om de zuurstofverzadiging via co-oximetrie te meten.'

In rubriek 4.9 werd ook de volgende verwijzing naar rubriek 4.4 toegevoegd: '*Klinisch significante methemoglobinemie moet worden behandeld met een langzame intraveneuze injectie van methyleenblauw (zie ook rubriek 4.4).'*'

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

De formulering in rubriek 5.1 is gebaseerd op het CDS van de vergunninghouder, met enkele kleine aanpassingen om de tekst te presenteren per betreffende indicatie (d.w.z. huid, genitale slijmvliezen, beenzweren).

Gegevens over vaatreacties en het gemak van venapunctie (inclusief huiddikte) werden in deze rubriek voornamelijk opgenomen om in te gaan op vaak gestelde vragen over het effect van EMLA op de technische uitvoering van vasculaire puncties. Deze informatie verklaart het tijdsverloop van de dynamische effecten en welke aanpassingen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg kunnen uitvoeren om de procedures te vergemakkelijken.

Voor pediatrische patiënten stemde het CHMP in met het opnemen van de paragraaf waarin de interactie van EMLA met vaccins wordt beschreven. Het CHMP raadde ook aan om de gedetailleerde onderzoeksbeschrijvingen voor pediatrische patiënten in te korten om een uitgebreider overzicht te verschaffen over het desbetreffende pediatrische onderzoeksprogramma en de desbetreffende pediatrische kenmerken. Ook werd, vanwege het 'off label'-gebruik van EMLA bij pediatrische circumcisieprocedures, overeengekomen om de opmerking van SE/W/008/pdWS/001 op te nemen dat de beschikbare pediatrische gegevens geen adequate werkzaamheid tijdens circumcisieprocedures aantonen.

Over het geheel genomen stelde de vergunninghouder een nieuw uitgebreid overzicht voor (inclusief de opmerking over circumcisieprocedures), wat door het CHMP met enkele kleine wijzigingen werd goedgekeurd.

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

De formulering in rubriek 5.2 is gebaseerd op het CDS van de vergunninghouder met een aantal wijzigingen. In vergelijking met het CDS werd een aanvullend kopje over herhaalde applicatie op beenzweren voorgesteld; dit werd tijdens de PSUR-samenwerkingsprocedure besproken en er werd overeengekomen om dit in deze rubriek op te nemen. Een inleidende paragraaf waarin de verschillen in distributie en daaropvolgende plasmaconcentraties tussen lidocaïne en prilocaïne zijn beschreven, en een beschrijving van het effect van absorptieafhankelijke snelheid van metabolisatie en eliminatie zijn ook toegevoegd. In verscheidene nationale SPC's was een extra zin aanwezig waarin de maximale plasmaconcentratie voor symptomen van lokale anesthesische toxiciteit werd beschreven, en er werd ook voorgesteld om deze op te nemen om het concentratiebereik in de juiste context te plaatsen. Al deze wijzigingen werden door het CHMP relevant geacht en werden goedgekeurd.

Het CHMP stemde in met het niet opnemen van de maximale dosis of het maximale te behandelen oppervlak in rubriek 4.2, maar stelde voor om de beschikbare informatie kort in rubriek 5.2 te vermelden, aangezien dit nuttig kan zijn voor de voorschrijver. De volgende tekst werd overeengekomen: *'In onderzoeken naar 'split-skin grafting' bij volwassenen resulteerde applicatie gedurende maximaal 7 uur en 40 minuten op de dij of bovenarm op een oppervlak tot 1 500 cm² in maximale plasmaconcentraties die 1,1 µg/ml lidocaïne en 0,2 µg/ml prilocaïne niet overschreden.'*

Voor pediatrische patiënten stelde de vergunninghouder een tekst voor waarin de plasmaconcentraties van lidocaïne en prilocaïne per leeftijdsgroep worden vermeld, inclusief de aangebrachte hoeveelheid crème en de applicatietijd van de crème op de huid. Het CHMP stemde ermee in om deze informatie in tabelvorm op te nemen, aangezien deze hierdoor duidelijker zou worden weergegeven en gemakkelijker te lezen zou zijn.

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De formulering in rubriek 5.3 is gebaseerd op het CDS van de vergunninghouder, met uitzondering van de verandering van 'mutageen' in 'genotoxisch' en de toevoeging van gegevens met betrekking

tot vruchtbaarheid. Over het algemeen was het CHMP het eens met de voorgestelde formulering met enkele kleine wijzigingen.

De definitieve overeengekomen formulering voor deze rubriek van de SPC is te vinden in bijlage III.

Etikettering en bijsluiter

De etikettering en de bijsluiter werden herzien en in overeenstemming gebracht met de goedgekeurde geharmoniseerde SPC, zoals hierboven besproken en weergegeven in bijlage III.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het CHMP de vastgestelde verschillen voor EMLA en verwante namen met betrekking tot de therapeutische indicaties, dosering en wijze van toediening alsook in de resterende rubrieken van de SPC's in overweging heeft genomen;
- het CHMP de door de vergunninghouder overgelegde gegevens over klinische onderzoeken, post-marketinggegevens en gepubliceerde literatuur om de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie te rechtvaardigen, heeft beoordeeld;
- het CHMP instemde met de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de vergunninghouder werd voorgesteld;

adviseert het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor EMLA en verwante namen (zie bijlage I).