

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia krému EMLA a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

EMLA je liek s pevnou kombináciou pozostávajúci z emulzie oleja/vody a eutektickej zmesi lidokaínu a prilokaínu v rovnakých množstvách (hmotnostných), pričom každá účinná látka sa v ňom nachádza v množstve 2,5 %. Obidve účinné látky sú lokálne anestetiká amidového typu a klinické skúsenosti s týmito látkami sú dlhodobé. Liek EMLA poskytuje dermálnu anestéziu uvoľnením lidokaínu a prilokaínu z krému do epidermálnej a dermálnej vrstvy kože a v blízkosti receptorov bolesti v koži a nervových zakončeníach. Lidokaín a prilokaín stabilizujú membrány neurónov inhibíciou prúdenia iónov potrebných na iniciovanie a vedenie impulzov, čo vytvára lokálnu anestéziu.

Liek EMLA bol povolený najprv vo Švédsku v roku 1984 a v súčasnosti je vnútroštátne povolený v 22 krajinách Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP): v Rakúsku, v Belgicku, na Cypre, v Českej republike, v Dánsku, vo Fínsku, vo Francúzsku, v Nemecku, v Grécku, v Írsku, v Taliansku, v Lotyšsku, v Luxembursku, na Malte, v Holandsku, v Poľsku, v Portugalsku, v Španielsku, vo Švédsku a v Spojenom kráľovstve a tiež na Islande a v Nórsku.

Po implementácii záverov spoločného pediatrického postupu SE/W/008/pdWS/001 (článok 45 nariadenia (ES) č. 1901/2006) sa zistilo niekoľko rozdielov v súhrnoch charakteristických vlastností lieku pre tento liek, najmä v časti 4.1 a 4.2 a v príslušných častiach písomnej informácie pre používateľa. Nemecko (agentúra BfArM) preto informovalo sekretariát výboru CHMP/agentúry EMA o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES, aby sa vyriešili rozdiely vo vnútroštátne schválených informáciách o výrobku a aby sa harmonizovali odlišné informácie o výrobku v celej EÚ.

Výbor CHMP zaslal držiteľovi povolenia na uvedenie na trh zoznam otázok, pričom poukázal na časti súhrnu charakteristických vlastností týchto liekov, v ktorých sa vyskytujú rozdiely. Pri harmonizácii súhrnu charakteristických vlastností lieku sa zohľadnili všetky príslušné terapeutické a regulačné usmernenia platné v EÚ. Návrh, ktorý predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, obsahoval najnovšie vedecké informácie, pričom vychádzal zo základnej tabuľky s údajmi (CDS), schválených znením základného bezpečnostného profilu (CSP) z posledného spoločného postupu ohľadom správ PSUR (IE/H/PSUR/0019/002) a výsledkov spoločného pediatrického postupu (SE/W/008/pdWS/001).

Ďalej sú zhrnuté hlavné body, o ktorých sa diskutovalo v rámci harmonizácie odlišných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

Topická anestézia kože

- *Dospelí*

Indikácia „*topická anestézia kože*“ je schválená vo všetkých krajinách, v ktorých má liek EMLA povolenie na uvedenie na trh. Medzi týmito krajinami sú určité jazykové rozdiely, ako je „*lokálna anestézia*“, „*topická analgézia*“ a „*topická anestézia*“. Väčšina krajín uvádza príklady „*zavedenie ihly, ako sú napr. intravenózne katétre alebo odber vzoriek krvi*“ a „*povrchové chirurgické postupy*“.

Výbor CHMP považoval za optimálny opis výraz „*topická anestézia*“. Účinnosť pri indikáciách na intaktnú kožu, ako je „*zavedenie ihly*“ a „*povrchové chirurgické postupy*“ sa preukázala v niekoľkých klinických štúdiách a považuje sa za prijateľnú.

- *Pediatrická populácia*

Na základe spoločného pediatrického postupu SE/W/008/pdWS/001 sa použitie lieku EMLA pri „*topickej anestézii kože*“ u pediatrických pacientov implementovalo vnútroštátne v prevažnej väčšine členských štátov.

Výbor CHMP poznamenal, že v pediatrickej populácii je k dispozícii niekoľko klinických údajov podporujúcich uvedenie znenia „*topická anestézia kože spolu so zavedením ihly, ako sú napr. intravenózne katétre alebo odber vzoriek krvi a pri povrchových chirurgických postupoch*“. Účinnosť a bezpečnosť pri indikáciách na intaktnú kožu, ako je venepunkcia a vakcinácia, sa preukázali v niekoľkých klinických štúdiách zahŕňajúcich deti a považovali sa za prijateľné.

Vo väčšine krajín sú schválené tieto vekové rozsahy: novorodenci 0 – 2 mesiace, dojčatá 3 – 11 mesiacov a deti 1 – 11 rokov. Pokiaľ ide o dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov, predtým nebolo v súhrne charakteristických vlastností lieku uvedené žiadne znenie s výnimkou dvoch krajín. Výbor CHMP súhlasil s tým, že použitie u dospievajúcich je konkrétne podporené klinickými štúdiami, ktoré poskytujú dôkaz o podobnosti hrúbky vrstvy stratum corneum (bariéry perkutánnej absorpcie obmedzujúcej rýchlosť penetrácie) u dospelých a dospievajúcich.

Konečné schválené znenie pre indikáciu „*topická anestézia kože*“ bolo:

„*Topická anestézia kože spolu so*
- *zavedením ihly, ako sú napr. intravenózne katétre alebo odber vzoriek krvi,*
- *povrchové chirurgické postupy*
u dospelých a v pediatrickej populácii.“

Topická anestézia genitálnej sliznice

Vo vnútroštátnych textoch sú určité jazykové rozdiely, ale výbor CHMP považoval za optimálny opis znenie „*topická anestézia genitálnej sliznice*“.

Výbor CHMP zastával názor, že účinnosť pri indikáciách na genitálnu sliznicu, ako je aplikácia pred vykonaním povrchových chirurgických postupov alebo infiltračná anestézia pri použití u dospelých sa preukázala v niekoľkých klinických štúdiách.

Konkrétne použitie na genitálnu sliznicu u dospievajúcich je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku dvoch krajín. V tejto populácii je klinicky potrebné používať liek EMLA ako topické anestetikum na genitálnu sliznicu.

Výbor CHMP súhlasil s tým, aby harmonizácia indikácie na genitálnu sliznicu zahŕňala použitie u dospievajúcich. Výbor tiež poznamenal, že údaje o účinnosti u dospelých v tejto indikácii sa môžu extrapolovať na dospievajúcich. Okrem toho, nezistili sa žiadne výhrady týkajúce sa bezpečnosti v populácii mladšej ako 12 rokov používajúcej liek EMLA na genitálnu sliznicu, ak sa aplikovalo príslušné dávkovanie. Konečné schválené znenie bolo:

„*Topická anestézia genitálnej sliznice, napr. pred vykonaním povrchových chirurgických postupov, alebo infiltračná anestézia u dospelých a dospievajúcich ≥ 12 rokov.*“

Topická anestézia vredov na nohe

Účinnosť lieku EMLA pri mechanickej (ostrej) excízii vredov na nohe a vyčistení rany sa preukázala v niekoľkých klinických štúdiách. Výsledkom bolo, že výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh pre túto indikáciu s pridaním príslušnej populácie (t. j. len dospelí). Teda schválené znenie bolo „*topická anestézia vredov na nohe na uľahčenie mechanickej excízie/vyčistenia rany len u dospelých.*“

Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí a dospelievajúci

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil harmonizovanú informáciu o dávkovaní a čase aplikácie podľa indikácie (t. j. na kožu, genitálnu sliznicu, vredy na nohe) a podľa príslušného postupu v tabuľkovom formáte.

Koža

- *Mensšie postupy, napr. zavedenie ihly a chirurgická liečba lokalizovaných lézií*

Zistili sa určité rozdiely v znení, ktoré bolo použité v niektorých krajinách (napr. poranenia alebo lézie a povrchové chirurgické postupy, menšie abnormality), ale výbor CHMP schválil vyššie uvedené znenie, keďže bolo konzistentné so znením, ktoré bolo schválené vo väčšine krajín. Schválené dávkovanie a čas aplikácie boli „2 g (približne polovica 5 g tuby) alebo približne 1,5 g/10 cm² počas 1 až 5 hodín“. Toto dávkovanie už bolo schválené a podporené programom klinických štúdií. Klinické odôvodnenie dávkovania u dospievajúcich, ktoré sa odvoláva na podobnosť hrúbky vrstvy stratum corneum (bariéry perkutánnej absorpcie obmedzujúcej rýchlosť penetrácie) u dospelých a dospievajúcich výbor CHMP považoval za prijateľné.

- *Dermálne postupy na čerstvo oholenej koži na veľkých plochách tela, napr. odstránenie chlupov laserom (samoaplikácia pacientom)*

Navrhnuté znenie pre použitie na čerstvo oholenej koži na veľkých plochách tela a tiež navrhnuté dávkovanie už boli schválené a sú v súlade s CSP schváleným v roku 2012. Zrozumiteľnosť znenia „samoaplikácia pacientom“ sa tak zlepšila.

- *Dermálne postupy na väčších plochách v nemocničných podmienkach, napr. aplikácia kožných štepov*

Výbor CHMP podporil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, keďže bol konzistentný so znením vo väčšine krajín. Dávkovanie „približne 1,5 – 2 g/10 cm² počas 2 – 5 hodín“ už bolo schválené a je v súlade s CSP schváleným v roku 2012. V navrhnutom harmonizovanom texte nebola špecifikovaná maximálna dávka ani maximálna plocha, ktorá má byť ošetrená. Výbor CHMP poznamenal, že na základe dostupných údajov sa nemôže odvodiť maximálna plocha, ktorá má byť ošetrená, ale súhlasil so stručným uvedením dostupných informácií v časti 5.2, keďže to môže byť užitočné pre osobu predpisujúcu liek.

- *Koža mužských a ženských genitálnych orgánov - pred podaním injekcie lokálneho anestetika*

Výbor CHMP podporil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, keďže bol konzistentný so znením vo väčšine krajín. Dávkovanie už bolo schválené a je v súlade s CSP schváleným v roku 2012. Výbor CHMP súhlasil s časom aplikácie 15 minút pre mužské genitálne orgány, keďže tenká koža mužských genitálií umožňuje rýchlejšiu absorpciu ako iná koža. Pokiaľ ide o kožu ženských genitálií, bola pridaná poznámka pod čiarou, ktorá uvádza, že liek EMLA v monoterapii aplikovaný počas 60 alebo 90 minút neposkytuje dostatočnú anestéziu pre termokauterizáciu alebo diatermiu genitálnych bradavíc.

Genitálna sliznica

Navrhnuté harmonizované znenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh pre obidva postupy, t. j. „chirurgická liečba lokalizovaných lézií, napr. odstránenie genitálnych bradavíc (condylomata acuminata) a pred podaním injekcie lokálneho anestetika“ a „pred cervikálnou kyretážou“ výbor CHMP považoval za prijateľné, keďže bolo konzistentné so znením vo väčšine krajín. Okrem toho, účinnosť pri indikáciách na genitálnu sliznicu, ako je aplikácia pred vykonaním povrchových chirurgických postupov alebo infiltračná anestézia sa preukázala v niekoľkých klinických štúdiách. Bolo tiež schválené navrhnuté dávkovanie a čas aplikácie pre každý z vyššie uvedených postupov, ktoré boli v súlade so schváleným znením vo väčšine krajín.

Vredy na nohe

- *Mechanická excízia/vyčistenie rany*

Znenie „*mechanická excízia/vyčistenie rany*“ je konzistentné so znením schváleným vo väčšine krajín. Navrhnutá dávka a čas aplikácie už boli schválené a sú dobre zavedené.

Pediatrická populácia

Pokiaľ ide o dávkovanie a čas aplikácie pre pediatrických pacientov, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil informácie podľa vekovej skupiny a podľa príslušného postupu v tabuľkovom formáte.

Dávkovanie použité pre menšie postupy, ako je zavedenie ihly a chirurgická liečba lokalizovaných lézií v pediatrickej populácii, už bolo harmonizované vo väčšine krajín. Vo vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku však boli určité rozdiely, pokiaľ ide o najmladšiu vekovú skupinu a prítomnosť minimálneho odporúčaného dávkového intervalu.

Výbor CHMP považoval navrhnuté dávkovanie pre pediatrickú populáciu celkovo za prijateľné s výnimkou frekvencie dávkovania v populácii vo veku 0 – 3 mesiace. Výbor CHMP zastáva názor, že táto veková skupina má dostať dávku len raz za 24 hodín a výbor CHMP preto dospel k názoru, že v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku má byť uvedené obmedzenie v tomto zmysle. Za potrebné sa považovalo tiež podobné obmedzenie (s výhradami) pre deti vo veku 3 mesiace a staršie. Záverečné schválené znenie preto bolo: *„U načas narodených novonarodených dojčiat a dojčiat mladších ako 3 mesiace sa má aplikovať len jedna dávka v priebehu 24 hodín. Pokiaľ ide o deti vo veku 3 mesiace a staršie, v priebehu 24 hodín sa môžu podať maximálne 2 dávky v časovom odstupe najmenej 12 hodín, pozri časť 4.4 a 4.8.“*

Výbor CHMP dospel tiež k názoru, že v tejto časti sa má uviesť informácia, že liek EMLA sa neodporúča na kožu genitálií u detí, podobne ako v prípade odporúčaní týkajúcich sa dávok, ktoré sa podávajú dospelým a dospievajúcim pri použití na kožu genitálií. Schválené znenie bolo: *„Bezpečnosť a účinnosť pri použití lieku EMLA na kožu genitálií a genitálnu sliznicu neboli stanovené u detí mladších ako 12 rokov. Dostupné pediatrické údaje nepreukazujú primeranú účinnosť pri obriezke.“*

Boli tiež zmenené vekové rozsahy v súlade s poznámkou k vedeniu klinického výskumu liekov v pediatrickej populácii - CPMP/ICH/2711/99, aby tiež odzrkadľovali stupeň zrelosti NADH- reduktázy u pediatrických pacientov.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Kontraindikácia, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh a schválil výbor CHMP, bola *„Precitlivosť na lidokaín a/alebo prilokaín alebo lokálne anestetiká amidového typu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.“*. Toto znenie bolo v súlade so znením najnovšieho spoločného CSP.

Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil návrh v súlade so znením najnovšieho spoločného CSP. Bola tiež schválená informácia o pulznej oximetrii a antidotách pri deficencii glukózo-6-fosfátdehydrogenázy.

Výbor CHMP považoval znenie navrhnuté pre ďalšie upozornenia a opatrenia pri používaní (napr. aplikácia na otvorené rany, atopická dermatitída, aplikácia v blízkosti očí alebo na poškodený ušný bubienok) za prijateľné.

Výbor CHMP požadoval uvedenie upozornenia pre pediatrickú populáciu, pokiaľ ide o maximálny počet dávok za 24 hodín. Bolo schválené toto znenie: *„U novonarodených dojčiat/dojčiat mladších ako 3 mesiace sa do 12 hodín po aplikácii lieku EMLA v odporúčanom dávkovaní často pozoruje prechodné, klinicky nevýznamné zvýšenie hladiny methemoglobínu. Ak sa odporúčaná dávka prekročí, pacient má*

byť sledovaný na systémové nežiaduce reakcie sekundárne po methemoglobínemii (pozri časť 4.2, 4.8 a 4.9).“

Výbor CHMP súhlasil s uvedením poznámky k „incízií z päty“ v časti 4.4 podľa schváleného CSP z 24. septembra 2012. Konečné znenie je „Štúdie nepreukázali účinnosť lieku EMLA pri odbere krvi z päty u novonarodených dojčiat“.

Výbor CHMP dospel tiež k názoru, že v časti 4.4, ako aj v súlade so znením v časti 4.2, má byť uvedené, že sa neodporúča používať liek EMLA na kožu genitálií u detí.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil návrh v súlade so schváleným znením CSP (IE/H/PSUR/0019/002), ktorý výbor CHMP považoval celkovo za prijateľný. Výbor však uviedol, že podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku má byť táto časť v najjednoduchšej možnej forme, aby boli zdôraznené interakcie, čo vedie k praktickému odporúčaniam ohľadom používania lieku.

Návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh zahŕňal výsledky jedinej štúdie zahŕňajúcej pediatrickú populáciu, ale výbor CHMP uviedol, že informácie pre pediatrickú populáciu nemajú pozostávať z údajov jedinej štúdie. Preferuje sa výrok „Neuskutočnili sa konkrétne interakčné štúdie u detí. Interakcie budú pravdepodobne podobné ako u dospelaj populácie“.

Bolo tiež odporúčané, aby táto časť zahŕňala zoznam najčastejšie súbežne používaných liekov v príslušnej populácii, v ktorej sú predpisované, z čoho je tiež jasné, že tento zoznam nie je úplný. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol uviesť lieky, ktoré sa častejšie používajú v pediatickej praxi (napr. sulfónamidy, nitrofuradantín, fenytoín, fenobarbital), čo výbor CHMP schválil.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, bolo schválené znenie pre CSP z posledného spoločného postupu ohľadom správ PSUR (IE/H/PSUR/0019/002) s doplneniami, aby bolo v súlade s najnovšou šablónou QRD a poskytovalo odporúčanie pre gravidné a dojčiacie ženy.

Výbor CHMP schválil navrhnutý text pre fertilitu a laktáciu.

Výbor CHMP nepodporil v plnej miere návrh pre odsek o gravidite, keďže nebol v súlade so znením uvedeným v usmernení k súhrnu charakteristických vlastností lieku. Keďže k dispozícii nie sú primerané údaje o používaní lieku EMLA u gravidných žien, navrhuje sa obozretnejšie znenie a údaje o zvieratách - aj keď nesúvisia s dermálnou aplikáciou - majú byť však uvedené.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil aktualizovaný text pre graviditu s ohľadom na pripomienky výboru CHMP a výbor nové znenie schválil.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol nasledujúci harmonizovaný text súhrnu charakteristických vlastností lieku v súlade so schváleným CSP. Výbor CHMP schválil nasledujúce znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh:

„Liek EMLA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keď sa používa v odporúčaných dávkach“.

Časť 4.8 - Nežiaduce účinky

Ako základ pre harmonizovaný text, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, slúžilo znenie CSP z posledného spoločného postupu, ako aj najnovšie správy PSUR. Harmonizované pediatrické znenie bolo prevzaté zo súhrnu charakteristických vlastností lieku Spojeného kráľovstva.

Výbor CHMP celkovo súhlasil s textom, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh. V tabuľke nežiaducich reakcií, v časti „*poruchy imunitného systému*“ však boli nezhody. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol ako zriedkavý nežiaduci účinok „*anafylaktickú reakciu (v najzávažnejších prípadoch anafylaktický šok)*“. Výbor CHMP poznamenal, že v CSP a v nemeckom súhrne charakteristických vlastností lieku sa namiesto toho uvádzajú „*alergické reakcie (v najzávažnejších prípadoch anafylaktický šok)*“. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s tým, že pre alergické reakcie sa nemá použiť výraz „*anafylaktická reakcia*“; keďže pre „*alergické reakcie*“ nie je k dispozícii žiadny preferovaný výraz, podľa aktuálneho kódovania MedDRA (verzie 17) bude namiesto toho použitý preferovaný výraz „*precitlivosť*“. Výbor CHMP to schválil.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, bolo schválené znenie pre CSP z posledného spoločného postupu ohľadom správ PSUR. Výbor CHMP schválil tento text s pridaním ďalej uvedeného odseku.

„Treba vziať na vedomie skutočnosť, že hodnoty pulzného oximetra môžu nadhodnotiť skutočnú saturáciu kyslíkom v prípade zvýšenej frakcie methemoglobínu; v prípadoch podozrenia na methemoglobinémiu preto môže byť užitočnejšie sledovať saturáciu kyslíkom pomocou ko-oximetrie“.

V časti 4.9 bol tiež pridaný nasledujúci odkaz na časť 4.4: „*Klinicky významná methemoglobinémiá sa má liečiť pomalou intravenóznou injekciou metylénovej modrej (pozri tiež časť 4.4)*“.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Časť 5.1 - Farmakodynamické vlastnosti

Znenie v časti 5.1 je založené na základnej tabuľke s údajmi (CDS) držiteľa povolenia na uvedenie na trh s určitými menšími úpravami, aby bol text spojený s príslušnou indikáciou (t. j. na koži, genitálnej sliznici, vredoch na nohe).

V tejto časti boli uvedené údaje o vaskulárnej reakcii a uľahčení venepunkcie vrátane hrúbky kože, aby boli vyriešené najmä časté otázky týkajúce sa účinku lieku EMLA na technický výkon cievnych punkcií. Táto informácia vysvetľuje časový priebeh dynamických účinkov a ako sa môžu zdravotnícki pracovníci prispôsobiť, aby uľahčili tieto postupy.

Pre pediatrickú populáciu výbor CHMP schválil uvedenie odseku opisujúceho interakciu lieku EMLA s vakcínami. Výbor CHMP tiež odporučil skrátenie podrobného opisu štúdií pre pediatrickú populáciu, aby

poskytol obsiahlejší prehľad príslušného programu pediatrických štúdií a príslušných pediatrických funkcií. Vzhľadom na použitie lieku EMLA mimo schválených indikácií pri postupoch obriezky detí bolo tiež schválené, aby bol uvedený výrok z postupu SE/W/008/pdWS/001, že dostupné pediatrické údaje nepreukazujú primeranú účinnosť počas postupov obriezky.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol nový, obsiahlejší prehľad vrátane výroku o postupoch obriezky, ktorý výbor CHMP schválil s určitými menšími zmenami.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Časť 5.2 - Farmakokinetické vlastnosti

Znenie v časti 5.2 je založené na CDS držiteľa povolenia na uvedenie na trh s určitými zmenami. V porovnaní s CDS bola navrhnutá ďalšia podčasť s nadpisom týkajúca sa opakovanej aplikácie pri vredoch na nohe; diskutovalo sa o tom počas spoločného postupu ohľadom správ PSUR a bolo schválené, aby bola uvedená v tejto časti. Bol tiež pridaný úvodný odsek opisujúci rozdiely v distribúcii a následných plazmatických koncentráciách medzi lidokaínom a prilokaínom a opis vplyvu rýchlosti metabolizmu a vylučovania v závislosti od absorpcie. V niektorých vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku bola uvedená ďalšia veta opisujúca maximálnu plazmatickú koncentráciu pri symptómoch toxicity lokálneho anestetika a bolo tiež navrhnuté, aby boli uvedené rozsahy koncentrácií hlásené v kontexte. Výbor CHMP považoval všetky tieto zmeny za relevantné a schválil ich.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že v časti 4.2 nebude uvedená maximálna dávka alebo maximálna plocha, ktorá má byť ošetrovaná, ale navrhol stručne uviesť dostupné informácie v časti 5.2, keďže to môže byť užitočné pre osobu predpisujúcu liek. Bolo schválené toto znenie: „*Štúdie skúmajúce aplikáciu kožného štepu u dospelých až počas 7 hodín a 40 minút na stehne alebo ramene na ploche až 1 500 cm² viedli k maximálnej plazmatickej koncentrácii neprevyšujúcej 1,1 µg/ml v prípade lidokaínu a 0,2 µg/ml v prípade prilokaínu.*“

Pre pediatrickú populáciu držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol text uvádzajúci plazmatickú koncentráciu lidokaínu a prilokaínu podľa vekovej skupiny vrátane aplikovaného množstva krému a času aplikácie krému na kožu. Výbor CHMP schválil uvedenie tejto informácie v tabuľkovom formáte, keďže to bude jasnejšie a zrozumiteľnejšie.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Časť 5.3 - Predklinické údaje o bezpečnosti

Znenie v časti 5.3 je založené na CDS držiteľa povolenia na uvedenie na trh okrem zmeny z výrazu „mutagénny“ na „genotoxický“ a pridania údajov o fertilitate. Výbor CHMP celkovo súhlasil s navrhnutým znením s určitými menšími zmenami.

Konečné schválené znenie pre túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe III.

Označenie obalu a písomná informácia pre používateľa

Označenie obalu a písomná informácia pre používateľa boli revidované a zosúladené s prijatým harmonizovaným súhrnom charakteristických vlastností lieku, ako sa uvádza vyššie a odzrkadľuje v prílohe III.

Odôvodnenie zmeny v povolení (povoleniach) na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie zistené rozdiely v častiach týkajúcich sa terapeutických indikácií, dávkovania a spôsobu podávania pre liek EMLA a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku,
- výbor preskúmal údaje z klinických štúdií, údaje získané v období po uvedení na trh a publikovanú literatúru odôvodňujúce navrhnutú harmonizáciu informácií o výrobku, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh,
- výbor schválil harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh,

výbor CHMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III pre liek EMLA a súvisiace názvy (pozri prílohu I).