

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

**Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja kreme EMLA in povezanih imen** (glejte Prilogo I)

EMLA je zdravilo s fiksno kombinacijo učinkovin, ki vsebuje emulzijo olja v vodi in evtektično mešanico lidokaina in prilokaina v enakih količinah (preračunano na maso), in sicer 2,5 % vsake zdravilne učinkovine. Obe zdravilni učinkovini sta amidna lokalna anestetika, s katerima beležimo dolgoletne klinične izkušnje. Zdravilo EMLA povzroči dermalno anestezijo, potem ko lidokain in prilokain, ki se sprostita iz kreme, preideta v epidermalne in dermalne plasti kože ter v bližino receptorjev za bolečino in živčnih končičev v dermalnih plasteh. Lidokain in prilokain stabilizirata nevrnske membrane, tako da zavirata prehajanje ionov, ki je potrebno za nastajanje in prevajanje impulzov, s čimer povzročita lokalno anestezijo.

Zdravilo EMLA je bilo prvič odobreno na Švedskem leta 1984, trenutno pa je na nacionalni ravni odobreno v 22 državah Evropskega gospodarskega prostora (EGP): v Avstriji, Belgiji, na Cipru, v Češki republiki, na Danskem, Finskem, v Franciji, Nemčiji, Grčiji, na Irskem, v Italiji, Latviji, Luksemburgu, na Malti, Nizozemskem, Poljskem, Portugalskem, v Španiji, na Švedskem in v Združenem kraljestvu ter tudi na Islandiji in Norveškem.

Kot rezultat izvajanja dogovorov, sprejetih v okviru pediatričnega postopka delitve dela SE/W/008/pdWS/001 (člen 45 Uredbe (ES) št. 1901/2006), je bilo odkritih več razhajanj med povzetki glavnih značilnosti zdravila za to zdravilo, zlasti v poglavjih 4.1 in 4.2 ter zadevnih poglavjih navodila za uporabo. Nemčija (BfArM) je zato obvestila Sekretariat odbora CHMP/agencije EMA o uradni napotitvi po členu 30 Direktive 2001/83/ES, z namenom odprave razhajanj med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu in uskladitve razhajajočih se informacij po vsej EU.

Odbor CHMP je imetniku dovoljenja za promet z zdravilom predložil seznam vprašanj, v katerem je izpostavil poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, v katerih prihaja do razhajanj. Pri uskladitvi povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile upoštevane vse ustrezne terapevtske in regulativne smernice v EU. Predlog, ki ga je podal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je temeljil na najnovejših znanstvenih podatkih, pri čemer so bili kot osnova uporabljeni krovni dokument (CDS) imetnika dovoljenja za promet, dogovorjeno besedilo dokumenta „Ključna informacija o varnosti zdravila“ (CSP) z zadnjega postopka delitve dela pri oceni PSUR (IE/H/PSUR/0019/002) in rezultati pediatričnega postopka delitve dela (SE/W/008/pdWS/001).

Glavne točke razprave o usklajevanju različnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila so povzete v nadaljevanju.

### **Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije**

#### Topična anestezija kože

- *Odrasli*

Indikacija „*topična anestezija kože*“ je odobrena v vseh državah, v katerih ima zdravilo EMLA dovoljenje za promet. Pri tem med državami obstajajo določene jezikovne razlike, kot na primer „*lokalna anestezija*“, „*topična analgezija*“ in „*topična anestezija*“. V večini držav so vključeni primeri „*vstavitve igle, npr. intravenskega katetra ali pri odvzemu vzorca krvi*“ ter „*površinski kirurški posegi*“.

Odbor CHMP je menil, da je najprimernejši opis „*topična anestezija*“. Učinkovitost pri indikacijah, povezanih z nepoškodovano kožo, kot sta „*vstavitve igle*“ in „*površinski kirurški posegi*“, je bila dokazana v številnih kliničnih študijah in je bila ocenjena kot sprejemljiva.

- *Pediatrična populacija*

Po končanem pediatričnem postopku delitve dela SE/W/008/pdWS/001 je velika večina držav članic na nacionalni ravni odobrila uporabo zdravila EMLA za „*topično anestezijo kože*“ pri pediatričnih bolnikih.

Odbor CHMP je upošteval, da več kliničnih podatkov podpira vključitev indikacije „*topična anestezija kože v povezavi z vstavitvijo igle, npr. intravenskih katetrov ali pri odvzemu vzorca krvi, in s površinskimi kirurškimi posegi*“ pri pediatrični populaciji. Učinkovitost in varnost pri indikacijah, povezanih z nepoškodovano kožo, kot sta venska punkcija in cepljenje, sta bili dokazani v številnih kliničnih študijah pri otrocih in sta bili ocenjeni kot sprejemljivi.

V večini držav so odobrene naslednje starostne skupine: novorojenčki, stari od 0–2 meseca, dojenčki, stari od 3–11 mesecev, in otroci, stari od 1–11 let. Besedilo, ki bi se nanašalo na mladostnike, stare  $\geq 12$  let, v povzetke glavnih značilnosti zdravila do sedaj ni bilo vključeno, razen v dveh državah. Odbor CHMP se je strinjal, da uporabo pri mladostnikih izrecno podpirajo klinične študije, ki dokazujejo podobnost debeline rožene plasti pokožnice (pregrade, ki omejuje hitrost perkutane absorpcije) pri odraslih in mladostnikih.

Končno dogovorjeno besedilo za indikacijo „*topična anestezija kože*“ je:

„*Topična anestezija kože v povezavi:*

- *z vstavitvijo igle, npr. intravenskih katetrov ali pri odvzemu vzorca krvi;*

- *s površinskimi kirurškimi posegi;*

*pri odraslih in pri pediatrični populaciji.*“

#### Topična anestezija genitalne sluznice

Med nacionalnimi besedili obstaja nekaj jezikovnih razlik, vendar je odbor CHMP menil, da je najprimernejši opis „*topična anestezija genitalne sluznice*“.

Odbor CHMP je menil, da je bila učinkovitost pri indikacijah, povezanih z genitalno sluznico, kot sta uporaba pred površinskimi kirurškimi posegi ali infiltracijsko anestezijo pri odraslih, dokazana v številnih kliničnih študijah.

Izrecna uporaba na genitalni sluznici pri mladostnikih je v povzetek glavnih značilnosti zdravila vključena v dveh državah. Pri tem za uporabo zdravila EMLA za topično anestezijo genitalne sluznice pri tej populaciji obstaja klinična potreba.

Odbor CHMP se je strinjal, da je treba uskladiti indikacijo, povezano z genitalno sluznico, tako da se bo vključila uporaba pri mladostnikih. Odbor je prav tako upošteval, da je podatke o učinkovitosti pri tej indikaciji pri odraslih mogoče ekstrapolirati na mladostnike. Poleg tega pri populaciji, mlajši od 12 let, niso bili ugotovljeni nobeni varnostni zadržki, povezani z uporabo zdravila EMLA na genitalni sluznici, kadar je bil uporabljen pravilen odmerek. Dogovorjeno je bilo naslednje končno besedilo:

„*Topična anestezija genitalne sluznice, npr. pred površinskimi kirurškimi posegi ali infiltracijsko anestezijo pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več.*“

#### Topična anestezija ulkusov na nogi

Učinkovitost zdravila EMLA za mehansko odstranjevanje (z ostrimi pripomočki) odmrlega tkiva iz ulkusov na nogi so dokazali v številnih kliničnih študijah. Odbor CHMP je zato podprl predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za to indikacijo, pri čemer je dodal zadevno populacijo (tj. samo odrasli). Tako je bilo dogovorjeno besedilo „*topična anestezija ulkusov na nogi za lažje mehansko čiščenje/odstranjevanje odmrlega tkiva samo pri odraslih.*“

## **Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe**

### *Odrasli in mladostniki*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je usklajene informacije o odmerjanju in času nanosa predstavil po posameznih indikacijah (npr. koža, genitalna sluznica, ulkusi na nogi) in povezanih posegih v obliki razpredelnice.

### Koža

- *Manjši posegi, npr. vstavitve igle in kirurško zdravljenje lokaliziranih lezij*

Besedila, uporabljena v nekaterih državah članicah, so se nekoliko razhajala (npr. poškodbe ali lezije in površinski kirurški posegi, manjše nepravilnosti), vendar je odbor CHMP potrdil zgoraj navedeno besedilo, ki je skladno s tistim, ki je bilo odobreno v večini držav. Dogovorjeni odmerek in čas nanosa sta bila „2 g (približno polovica 5-gramske tube) ali približno 1,5 g/10 cm<sup>2</sup> za 1 do 5 ur“. Navedeni odmerek je bil predhodno odobren in potrjen v programu kliničnih študij. Klinično utemeljitev odmerka pri mladostnikih, ki je temeljila na podobnosti debeline rožene plasti pokožnice (pregrade, ki omejuje hitrost perkutane absorpcije) pri odraslih in mladostnikih, je odbor CHMP ocenil kot sprejemljivo.

- *Dermalni posegi na sveže obriti koži na večjih predelih telesa, npr. laserska odstranitev dlak (samouporaba s strani bolnika)*

Predlagano besedilo za uporabo na sveže obriti koži na večjih predelih telesa in predlagani odmerek sta bila že odobrena in sta v skladu z dokumentom CSP, ki je bil potrjen leta 2012. Besedilo je bilo zaradi večje jasnosti dopolnjeno z navedbo „samouporaba s strani bolnika“.

- *Dermalni posegi na večjih predelih v bolnišnici, npr. vstavitve vsadka delne debeline kože*

Odbor CHMP se je strinjal s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bil skladen z besedilom v večini držav. Odmerek „približno 1,5–2 g/10 cm<sup>2</sup> za 2–5 ur“ je bil že odobren in je v skladu z dokumentom CSP, ki je bil potrjen leta 2012. Največji odmerek in največja površina, na katero se lahko nanese zdravilo, v predlaganem usklajenem besedilu nista bila opredeljena. Odbor CHMP je upošteval, da na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče določiti največje površine, na katero se lahko nanese zdravilo, vendar se je strinjal, da je treba v poglavje 5.2 vključiti kratek povzetek razpoložljivih informacij, saj bi bile lahko v pomoč tistim, ki bodo predpisovali zdravilo.

- *Koža na moških in ženskih spolovilih – pred injiciranjem lokalnih anestetikov*

Odbor CHMP se je strinjal s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bil skladen z besedilom v večini držav. Odmerek je bil že odobren in je v skladu z dokumentom CSP, ki je bil potrjen leta 2012. Odbor CHMP se je strinjal s časom nanosa 15 minut za moška spolovila, saj je absorpcija skozi tanko kožo na moških spolovilih hitrejša kot drugje. Za kožo na ženskih spolovilih je bila dodana opomba, da nanos samega zdravila EMLA za 60 ali 90 minut ne povzroči zadostne anestezije za termokavterizacijo ali diatermijo genitalnih bradavic.

### Genitalna sluznica

Odbor CHMP je menil, da je usklajeno besedilo, ki ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal za oba posega, tj. „kirurško zdravljenje lokaliziranih lezij, npr. odstranitev genitalnih bradavic (*condylomata acuminata*) in pred injiciranjem lokalnih anestetikov“ ter „pred odvzemom brisa materničnega vratu“, sprejemljivo, saj je skladno z besedilom v večini držav. Poleg tega je bila učinkovitost pri indikacijah, povezanih z genitalno sluznico, kot je uporaba pred površinskimi kirurškimi posegi ali infiltracijsko anestezijo, dokazana v številnih kliničnih študijah. Predlagani odmerek in čas nanosa za vsakega od zgornjih posegov sta bila prav tako odobrena in sta bila skladna z odobrenim besedilom v večini držav.

## Ulкуси na nogah

- Mehansko čiščenje/odstranjevanje odmrlega tkiva

Besedilo „*mehansko čiščenje/odstranjevanje odmrlega tkiva*“ je skladno s tistim, ki je odobreno v večini držav. Predlagani odmerek in čas nanosa sta bila že odobrena in sta dobro uveljavljena.

## *Pediatrična populacija*

Informacije v zvezi z odmerjanjem in časom nanosa za pediatrične bolnike je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predstavil po starostnih skupinah in povezanih postopkih v obliki razpredelnice.

Odmerjanje za manjše posege pri pediatrični populaciji, kot sta vstavitve igle in kirurško zdravljenje lokaliziranih lezij, je bilo v večini držav že usklajeno. Vendar pa so bila v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila določena razhajanja glede najmlajše starostne skupine in vključenosti priporočenega najkrajšega presledka med odmerki.

Na splošno je odbor CHMP menil, da je predlagano odmerjanje pri pediatrični populaciji sprejemljivo, z izjemo pogostnosti odmerjanja pri populaciji, stari od 0 do 3 mesece. Po mnenju odbora CHMP se lahko pri tej starostni skupini uporabi samo en odmerek v 24 urah, zato je odbor menil, da je treba v to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila vključiti ustrezno omejitev. Prav tako je ocenil, da je podobna omejitev (z opozorilnimi oznakami) potrebna tudi za otroke, stare 3 mesece ali več. Posledično je bilo dogovorjeno naslednje končno besedilo: „*Donošenim novorojenčkom in dojenčkom, mlajšim od 3 mesecev, se lahko da samo en enkratni odmerek v 24-urnem obdobju. Otrokom, starim 3 mesece ali več, se lahko dasta največ 2 odmerka, med katerima mora preteči najmanj 12 ur, v 24-urnem obdobju; glejte poglavji 4.4 in 4.8.*“

Odbor CHMP je prav tako menil, da je treba poleg priporočil za odmerjanje, ki so podana za uporabo zdravila na koži spolovil pri odraslih in mladostnikih, v to poglavje vključiti tudi podobne informacije o tem, da se zdravilo EMLA ne priporoča za uporabo na koži spolovil pri otrocih. Dogovorjeno je bilo naslednje besedilo: „*Varnost in učinkovitost uporabe zdravila EMLA na koži spolovil in genitalni sluznici pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Razpoložljivi pediatrični podatki ne dokazujejo zadostne učinkovitosti pri obrezovanju.*“

Na koncu so spremenili še starostne skupine, tako da so jih uskladili s Smernicami za klinične raziskave zdravil pri pediatrični populaciji – CPMP/ICH/2711/99 – in prilagodili glede na stopnjo zrelosti reduktaze NADH pri pediatričnih bolnikih.

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

## **Poglavje 4.3 – Kontraindikacije**

Kontraindikacija, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in jo je odbor CHMP potrdil, je bila „*preobčutljivost za lidokain in/ali prilokain ali amidne lokalne anestetike ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1*“. To besedilo je skladno z besedilom dokumenta CSP, potrjenega v okviru zadnjega postopka delitve dela.

## **Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je podal predlog, skladen z besedilom dokumenta CSP, potrjenega v okviru zadnjega postopka delitve dela. Poleg tega so bile dogovorjene informacije o pulzni oksimetriji in antidotih pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Besedila, predlagana za ostala opozorila in previdnostne ukrepe (npr. nanos na odprte rane, atopijski dermatitis, nanos v bližino oči ali na poškodovano membrano bobniča), je odbor CHMP ocenil kot sprejemljiva.

Odbor CHMP je zahteval, da se vključi opozorilo za pediatrično populacijo v zvezi z največjim številom odmerkov v 24 urah. Dogovorjeno je bilo naslednje besedilo: „*Pri novorojenčkih/dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, pogosto opažajo prehodno, klinično nepomembno zvišanje ravni methemoglobina do 12 ur po uporabi zdravila EMLA v priporočenem odmerku. Če se priporočeni odmerek preseže, je treba bolnika spremljati glede sistemskih neželenih učinkov, ki so posledica methemoglobinemije (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 4.9).*“

Odbor CHMP se je strinjal, da se v poglavje 4.4 vključi opomba o „kapilarnem odvzemu krvi iz pete“ v skladu z dogovorjenim dokumentom CSP z dne 24. septembra 2012. Končno besedilo se glasi: „*Študije niso mogle potrditi učinkovitosti zdravila EMLA pri kapilarnem odvzemu krvi iz pete pri novorojenčkih.*“

Poleg tega je odbor CHMP menil še, da je treba opozorilo o tem, da uporaba zdravila EMLA ni priporočljiva na koži spolovil pri otrocih, vključiti tudi v poglavje 4.4 v skladu z besedilom iz poglavja 4.2.

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

#### **Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je podal predlog v skladu z dogovorjenim besedilom dokumenta CSP (IE/H/PSUR/0019/002), ki ga je odbor CHMP na splošno ocenil kot sprejemljivega. Vendar pa je odbor opozoril, da mora biti to poglavje v skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila predstavljeno na kar najbolj preprost način, da se izpostavijo interakcije, na podlagi katerih bodo podana praktična priporočila glede uporabe zdravila.

Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je vključevalo rezultate ene same študije pri pediatrični populaciji, vendar je odbor CHMP navedel, da informacije za pediatrično populacijo ne smejo temeljiti na podatkih iz ene same študije. Zato je primernejša navedba, kot je na primer: „*Specifične študije medsebojnega delovanja pri otrocih niso bile izvedene. Medsebojno delovanje je verjetno podobno kot pri odrasli populaciji.*“

Poleg tega je odbor priporočil, da se v to poglavje vključi seznam najpogosteje sočasno uporabljenih zdravil glede na populacijo, za katero se predpisujejo, pri čemer je treba jasno navesti, da seznam ni izčrpen. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se vključijo zdravila, ki se pogosteje uporabljajo v pediatrični praksi (npr. sulfonamidi, nitrofuradantin, fenitoin in fenobarbital), kar je odbor CHMP odobril.

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

#### **Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje**

Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo besedilo dokumenta CSP, dogovorjeno v okviru zadnjega postopka delitve dela pri oceni PSUR (IE/H/PSUR/0019/002), ki so ga nekoliko dopolnili, da bi ga uskladili z najnovejšo predlogo za pregled kakovosti dokumentov in vključili priporočilo za nosečnice in ženske, ki dojijo.

Predlagano besedilo za plodnost in dojenje je odbor CHMP odobril.

Odbor CHMP pa ni v celoti podprl predlaganega besedila za odstavek o nosečnosti, saj ni bilo skladno z besedilom iz smernic za povzetek glavnih značilnosti zdravila. Poleg tega je glede na to, da ni na voljo nobenih ustreznih podatkov o uporabi zdravila EMLA pri nosečnicah, priporočljivo previdnejše besedilo, navesti pa je treba tudi podatke, pridobljene pri živalih, kljub temu da se ne nanašajo na dermalno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je upošteval pripombe odbora CHMP in predložil posodobljeno besedilo za nosečnost, ki ga je odbor odobril.

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

#### **Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal spodaj navedeno usklajeno besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki je v skladu z dogovorjenim dokumentom CSP. Odbor CHMP se je strinjal z besedilom, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

*„Zdravilo EMLA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, kadar se uporablja v priporočenih odmerkih.“*

#### **Poglavje 4.8 – Neželeni učinki**

Usklajeno besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je temeljilo na besedilu dokumenta CSP z zadnjega postopka delitve dela in najnovejših poročilih PSUR. Usklajeno besedilo za pediatrično populacijo je bilo vzeto iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, veljavnega v Združenem kraljestvu.

Odbor CHMP se je na splošno strinjal z besedilom, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Vendar pa je opazil neskladje v razpredelnici neželenih učinkov, v poglavju „*bolezni imunskega sistema*“. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je med redkimi neželenimi učinki navedel „*anafilaktično reakcijo (v najhujših primerih anafilaktični šok)*“. Odbor CHMP je pripomnil, da so v dokumentu CSP in nemškem povzetku glavnih značilnosti zdravila namesto tega navedene „*alergijske reakcije (v najhujših primerih anafilaktični šok)*“. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je strinjal, da se „*anafilaktična reakcija*“ ne sme uporabiti za alergijske reakcije; ker pa ne obstaja prednostni izraz za „*alergijske reakcije*“ v trenutni klasifikaciji MedDRA (različica 17), bo namesto tega uporabljen prednostni izraz „*preobčutljivost*“. Odbor CHMP je to odobril.

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

#### **Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje**

Besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo besedilo dokumenta CSP, dogovorjeno v okviru zadnjega postopka delitve dela pri oceni PSUR. Odbor CHMP je to besedilo odobril, vendar pa je dodal spodaj navedeni odstavek.

*„Upoštevati je treba dejstvo, da lahko vrednosti na pulznem oksimetru v primeru povečane frakcije methemoglobina pokažejo večjo nasičenost s kisikom od dejanske; v primeru suma na methemoglobinemijo bo zato nasičenost s kisikom morda lažje spremljati s CO-oksimetrijo.“*

V poglavje 4.9 je bil dodan tudi sklic na poglavje 4.4: „*Klinično pomembno methemoglobinemijo je treba zdraviti s počasnim intravenskim injiciranjem metilen modrega (glejte tudi poglavje 4.4).*“

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

### **Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti**

Besedilo v poglavju 5.1 temelji na krovnem dokumentu (CDS) imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bilo nekoliko preurejeno, tako da je sedaj besedilo podano po zadevnih indikacijah (npr. koža, genitalna sluznica, ulkusi na nogah).

V to poglavje so bili vključeni podatki o odzivu ožilja in lažji venski punkciji, vključno z debelino kože, zlasti da bi odgovorili na pogosta vprašanja o vplivu zdravila EMLA na tehnično izvedbo punkcij žil. Te informacije pojasnjujejo, kakšen je časovni potek dinamičnih učinkov in kaj lahko zdravstveni delavci storijo za to, da poenostavijo postopke.

Odbor CHMP se je strinjal, da se za pediatrično populacijo vključi odstavek, v katerem bo opisano medsebojno delovanje zdravila EMLA s cepivi. Prav tako je odbor priporočil, da se za pediatrično populacijo skrajšajo podrobni opisi študij, da se zagotovi celovitejši pregled ustreznega programa pediatričnih študij in pomembnih lastnosti za pediatrično populacijo. Poleg tega je bilo dogovorjeno, da se zaradi nenamenske uporabe zdravila EMLA pri posegih obrezovanja pri pediatrični populaciji vključi navedba iz postopka SE/W/008/pdWS/001, da razpoložljivi pediatrični podatki ne dokazujejo zadostne učinkovitosti pri posegih obrezovanja.

Na splošno je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal nov celovit pregled, ki vključuje navedbo o posegih obrezovanja in ki ga je odbor CHMP odobril z nekaj manjšimi spremembami.

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

### **Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti**

Besedilo v poglavju 5.2 temelji na dokumentu CDS z nekaj spremembami. V primerjavi z dokumentom CDS je bil dodan podnaslov z besedilom o večkratnem nanosu na ulkuse na nogi; o tem so razpravljali v okviru postopka delitve dela pri oceni PSUR in se dogovorili, da se vključi v to poglavje. Prav tako sta bila dodana uvodni odstavek, v katerem so opisane razlike v porazdelitvi in kasnejših plazemskih koncentracijah med lidokainom in prilokainom, ter opis vpliva hitrosti presnove in izločanja, odvisnih od absorpcije. Več nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila je vsebovalo dodaten stavek z opisom zgornje meje plazemske koncentracije za simptome toksičnosti lokalnega anestetika in bilo je predlagano, da se vključi tudi ta stavek, da se navedeni razponi koncentracij umestijo v kontekst. Odbor CHMP je menil, da so vsa ta dopolnila ustrezna, zato jih je odobril.

Odbor CHMP se je strinjal, da v poglavju 4.2 ni treba navesti največjega odmerka ali največje površine, na katero se lahko nanese zdravilo, vendar je predlagal, da se v poglavje 5.2 vključi kratek povzetek razpoložljivih informacij, saj bi bile lahko v pomoč tistim, ki bodo predpisovali zdravilo. Dogovorjeno je bilo naslednje besedilo: „V študijah o vstavitvi vsadka delne debeline kože pri odraslih največje plazemske koncentracije po nanosu zdravila na največ 1 500 cm<sup>2</sup> površine stegna ali nadlakti za največ 7 ur in 40 minut niso presegle 1,1 µg/ml lidokaina in 0,2 µg/ml prilokaina.“

Za pediatrično populacijo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal besedilo, v katerem so navedene plazemske koncentracije lidokaina in prilokaina po starostnih skupinah ob upoštevanju nanosene količine kreme in časa nanosa kreme na kožo. Odbor CHMP se je strinjal, da



se te informacije vključijo v obliki razpredelnice, saj bodo tako predstavljene na jasnejši način in jih bo mogoče lažje brati.

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

### **Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti**

Besedilo v poglavju 5.3 temelji na dokumentu CDS imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, z izjemo spremembe besede „mutageno“ v „genotoksično“ in vključitve podatkov o plodnosti. Odbor CHMP se je na splošno strinjal s predlaganim besedilom z nekaj manjšimi spremembami.

Končno dogovorjeno besedilo za to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Prilogi III.

### **Označevanje in navodilo za uporabo**

Označevanje in navodilo za uporabo sta bila revidirana in usklajena z odobrenim usklajenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki je opisan zgoraj in podan v Prilogi III.

### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je obravnaval ugotovljena razhajanja za zdravilo EMLA in povezana imena pri terapevtskih indikacijah, odmerjanju in načinu uporabe ter preostalih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila;
- odbor je pregledal podatke iz kliničnih študij, obdobja trženja in objavljene literature, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in ki utemeljujejo predlagano uskladitev informacij o zdravilu;
- odbor se je strinjal z uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom, za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo podani v Prilogi III za zdravilo EMLA in povezana imena (glejte Prilogo I).