

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешението за употреба**

## Научни заключения

**Общо резюме на научната оценка за крем EMLA и свързани с него имена** (вж. Приложение I)

EMLA е продукт с фиксирана комбинация, който се състои от емулсия на вода и масло и евтектична смес от лидокаин и прилокаин в еднакви количества (по тегло), с включени 2,5% от всяко активно вещество. И двете активни вещества са локални анестетици от амиден тип, за които е налице дълъг клиничен опит. EMLA осигурява анестезия на кожата посредством отделянето на лидокаин и прилокаин от крема в слоевете на епидермиса и дермата на кожата в близост до кожните рецептори за болка и нервните окончания. Лидокаинът и прилокаинът стабилизират мембраните на нервните клетки, като инхибират йонните потоци, необходими за пораждаването и провеждането на импулсите, като по този начин осигуряват локална анестезия.

EMLA първоначално е одобрен в Швеция през 1984 г. и към настоящия момент е одобрен на национално равнище в още 22 държави от Европейското икономическо пространство (ЕИП): Австрия, Белгия, Кипър, Чешката република, Дания, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Ирландия, Италия, Латвия, Люксембург, Малта, Нидерландия, Полша, Португалия, Испания, Швеция и Обединеното кралство, а също и в Исландия и Норвегия.

В резултат на внедряването на резултатите от процедурата за подялба на работата в педиатричната сфера SE/W/008/pdWS/001 (член 45 от Регламент (ЕО) № 1901/2006) са идентифицирани някои различия в кратките характеристики на продукта (КХП) на този продукт, а именно в точки 4.1 и 4.2 и в съответните точки в листовката. В тази връзка Германия (BfArM) уведомява секретариата на CHMP/EMA за официално сезиране съгласно член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за да се отстранят различията между одобрената на национално равнище информация за продукта (ИП) и по този начин да се уеднакви различаващата се ИП на територията на ЕС.

CHMP изпраща списък с въпроси до ПРУ, като посочва точките от КХП, в които са налице различия. При хармонизирането на КХП се вземат под внимание всички приложими европейски терапевтични и регулаторни указания. Предложението, представено от ПРУ, отразява най-актуалната научна информация, като се базира на основната спецификация (ОС) на ПРУ, одобрените формулировки в основния профил на безопасност (ОПБ) от последната процедура за подялба на работата по ПАДБ (IE/H/PSUR/0019/002) и резултата от процедурата за подялба на работата в педиатричната сфера (SE/W/008/pdWS/001).

По нататък се обобщават основните разгледани въпроси по отношение на хармонизирането на различните точки в КХП.

### Точка 4.1 – Терапевтични показания

#### Локална анестезия на кожата

- *Възрастни*

Показанието „повърхностна анестезия на кожата“ е одобрено във всички държави, в които EMLA е разрешен за употреба. Съществуват някои лингвистични различия между държавите, като например „местна анестезия“, „локална аналгезия“ и „локална анестезия“. Повечето държави включват примерите „вкарване на игла, напр. венозни катетри или вземане на кръвна проба“ и „повърхностни хирургически процедури“.

CHMP приема, че „локална анестезия“ е оптималното описание. Ефикасността на показанията при приложение върху интактна кожа като „вкарване на игла“ и „повърхностни хирургически процедури“ е описана в редица клинични проучвания и се счита за приемлива.

- *Педиатрична популация*

След процедурата за подялба на работата в педиатричната сфера SE/W/008/pdWS/001 употребата на EMLA при „локална анестезия на кожата“ при педиатрични пациенти е въведена на национално равнище в голяма част от държавите членки.

СНМР отбелязва, че са налице редица клинични данни в подкрепа на включването на „локална анестезия на кожата при вкарване на игла, напр. венозни катетри или вземане на кръвни проби, или при повърхностни хирургически процедури“ при педиатричната популация. Ефикасността и безопасността на показанията при приложение върху интактна кожа като например при венепункция и ваксинации са описани в редица клинични проучвания при деца и се считат за приемливи.

В по-голямата част от държавите са одобрени следните възрастови диапазони: новородени от 0 до 2 месеца, кърмачета от 3 до 11 месеца и деца от 1 до 11 години. По отношение на юношите на възраст  $\geq 12$  години досега в КХП няма въведени формулировки, с изключение в две държави. СНМР приема, че употребата при юноши се подкрепя по-специално от клинични проучвания, които предоставят доказателства за сходството в дебелината на стратум корнеум (ограничаващата скоростта преграда за перкутанната абсорбция) при възрастни и юноши.

Окончателно приетата формулировка за показанието „локална анестезия на кожата“ е:

*„Локална анестезия на кожата при  
- вкарване на игла, напр. венозни катетри или вземане на кръвни проби  
- повърхностни хирургически процедури  
при възрастни и при педиатрична популация.“*

#### Локална анестезия на лигавицата на гениталиите

Налице са някои лингвистични различия в текстовете, одобрени на национално равнище, но СНМР приема, че „локална анестезия на лигавицата на гениталиите“ е оптималното описание.

СНМР е на мнение, че ефикасността при показанията за лигавицата на гениталиите, като например приложение преди повърхностни хирургически процедури или инфилтрационна анестезия, при възрастни е описана в редица клинични проучвания.

Специфичната употреба върху лигавицата на гениталиите при юноши е включена в КХП в две държави. Съществува клинична нужда от употребата на EMLA като повърхностен анестетик за лигавицата на гениталиите при тази популация.

СНМР приема да хармонизира показанието за лигавицата на гениталиите с включването на употребата при юноши. Комитетът отбелязва също и че данните относно ефикасността при възрастни могат да се приложат и за юноши. Освен това не се посочват опасения относно безопасността при деца на възраст под 12 години при приложение на EMLA върху лигавицата на гениталиите, при условие че се прилага правилната дозировка. Окончателно приетата формулировка е:

*„Локална анестезия на лигавицата на гениталиите, напр. преди повърхностни хирургически процедури или инфилтрационна анестезия, при възрастни и юноши  $\geq 12$  години.“*

#### Локална анестезия на язви на краката

Ефикасността на EMLA при механична (остра) некректомия на язви на краката е описана в редица клинични проучвания. В резултат на това СНМР подкрепя предложението на ПРУ за това показание с допълнението за съответната популация (т.е. само при възрастни). По този начин приетата формулировка става „локална анестезия на язви на краката за улесняване на механичното почистване/некректомия само при възрастни.“

## **Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение**

### *Възрастни и юноши*

Хармонизираната информация относно дозировката и времето за приложение е представена от ПРУ според показанието (т.е. за кожата, лигавицата на гениталиите, язви на краката) и според съответната процедура в таблична форма.

### Кожа

- *Леки процедури, напр. вкарване на игла и хирургическо лечение на локални лезии*

Налице са някои различия във формулировките, използвани в различните държави (напр. травми или лезии и повърхностни хирургически процедури, дребни дефекти), но СНМР приема посочените по-горе формулировки, тъй като те съответстват на одобрените в повечето държави. Приетата дозировка и време на приложение е „2 g (около половин тубичка от 5 g) или около 1,5 g/10 cm<sup>2</sup> за 1 до 5 часа“. Тази дозировка е одобрена по-рано и се подкрепя от програмата за клинични проучвания. СНМР счита за приемливи клиничните основания за дозировката при юноши, почиващи на сходството в дебелината на стратум корнеум (ограничаващата скоростта преграда за перкутанната абсорбция) при възрастни и юноши.

- *Кожни процедури при наскоро избръсната кожа в обширни зони на тялото, напр. лазерна епилация (самостоятелно приложение от пациента)*

Предложената формулировка за употреба при наскоро избръсната кожа в обширни зони на тялото, както и предложената дозировка са одобрени по-рано и съответстват на ОПБ, одобрен през 2012 г. Формулировката е изменена за повече яснота и включва „самостоятелно приложение от пациента“.

- *Кожни процедури върху обширни зони на тялото в болнични условия, напр. кожна пластика с разделяне на ламбото*

СНМР подкрепя предложението на ПРУ, тъй като то съответства на формулировката в повечето държави. Дозата „Около 1,5–2 g/10 cm<sup>2</sup> за 2–5 часа“ е одобрена по-рано и съответства на ОПБ, приет през 2012 г. В предложения хармонизиран текст не се посочва максимална доза или максимална повърхност за лечение. СНМР отбелязва, че според наличните данни не може да се определи максимална повърхност за лечение, но приема наличната информация да се включи накратко в точка 5.2, тъй като това може да е в помощ на подписващия.

- *Кожа на мъжките и женските полови органи – преди инжектиране на локални анестетици*

СНМР подкрепя предложението на ПРУ, тъй като то съответства на формулировката в повечето държави. Тази дозировка е одобрена по-рано и съответства на ОПБ, приет през 2012 г. СНМР приема времето за приложение от 15 минути при мъжките полови органи, тъй като тънката кожа на мъжките гениталии позволява по-бързо абсорбиране, отколкото други части на кожата. По отношение на кожата на женските гениталии е добавена бележка под линия, в която се посочва, че самостоятелното приложение на EMLA за 60 или 90 минути не осигурява достатъчна анестезия при термокаутеризация или диатермия на генитални брадавици.

### Лигавица на гениталиите

Предложената от ПРУ формулировка за двете процедури, т.е. „хирургично лечение на локални лезии, напр. отстраняване на генитални брадавици (кондиломата акумината) и преди инжектиране на локални анестетици“ и „преди цервикален кюретаж“ се счита за приемлива от СНМР, тъй като съответства на тази в повечето държави. Освен това ефикасността при показанията за лигавицата на гениталиите, като например приложение преди повърхностни хирургически процедури или инфилтрационна анестезия, е описана в редица клинични

проучвания. Предложената дозировка и време на приложение за всяка от горепосочените процедури също е потвърдена и съответства на одобрената в повечето държави формулировка.

#### Язви на краката

- Механично почистване/некректомия

Формулировката „механично почистване/некректомия“ съответства на одобрената в повечето държави. Предложената дозировка и време на приложение са одобрени по-рано и са добре установени.

#### *Педиатрична популация*

Относно дозировката и времето за приложение при пациенти в детска възраст ПРУ представя информация според възрастовата група и според съответната процедура в табличен вид.

Дозировката, прилагана при леки процедури като вкарване на игла и хирургическо лечение на локални лезии при педиатрична популация, е вече хармонизирана в повечето държави. Независимо от това са налице някои различия в националните КХП по отношение на най-младата възрастова група и наличието на минимален препоръчителен интервал между дозите.

Като цяло СМНР счита за приемлива предложената дозировка за деца, с изключение на честотата на дозиране при популацията на възраст от 0 до 3 месеца. СМНР е на мнение, че тази възрастова група трябва да приема доза само веднъж на 24 часа, и поради тази причина Комитетът счита, че във връзка с това следва да се въведе ограничение в тази точка от КХП. Подобно ограничение (с допълнително разяснение) за деца на възраст над 3 месеца също се счита за необходимо. В резултат на това окончателно приетата формулировка е: *„При новородени и кърмачета на възраст под 3 месеца в рамките на 24 часа трябва да се прилага само една единична доза. При деца на възраст над 3 месеца в рамките на 24 часа могат да се дават максимум 2 дози, отделени една от друга от 12 часа, вж. точки 4.4 и 4.8.“*

СМНР счита също и че по подобие на препоръките за дозиране, които се предоставят при възрастни и юноши за употреба върху кожата на гениталиите, в тази точка следва да се вмъкне информация за това, че EMLA не се препоръчва за употреба върху кожата на гениталиите при деца. Приетата формулировка е: *„Безопасността и ефикасността при употреба на EMLA върху кожата на гениталиите и върху лигавицата на гениталиите не са установени при деца на възраст под 12 години. Наличните педиатрични данни не доказват достатъчна ефикасност при обрязване.“*

В заключение възрастовите диапазони се изменят в съответствие с Ръководство относно клинични изпитвания на лекарствени продукти за педиатрична употреба – CPMP/ICH/2711/99 и за да отразят степента на зрелост на NADH редуктазата при пациенти в детска възраст.

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III.

#### **Точка 4.3 – Противопоказания**

Противопоказанието, предложено от ПРУ и одобрено от СМНР, е *„Свръхчувствителност към лидокаин и/или прилокаин или локални анестетици от амиден тип, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.“* Тази формулировка съответства на формулировката в ОПБ, одобрен в резултат на последната процедура за подялба на работата.

#### **Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

ПРУ прави предложение в съответствие с формулировката в ОПБ, одобрен в резултат на последната процедура за подялба на работата. В допълнение на това се приема и информацията относно пулсовата оксиметрия и антидотите при недостатъчност на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа.

CHMP счита за приемлива формулировката, предложена за другите предупреждения и предпазни мерки (напр. приложение при открити рани, атопичен дерматит, приложение в областта на очите или при увредена тъпанчева мембрана).

CHMP изисква включването на предупреждение за педиатричната популация по отношение на максималния брой дози в рамките на 24 часа. Приета е следната формулировка: *„При новородени/кърмачета на възраст под 3 месеца често се наблюдава преходно, клинично незначително увеличение в нивата на метхемоглобин в рамките на 12 часа след приложение на EMLA в препоръчителната доза. Ако препоръчителната доза бъде надвишена, пациентът трябва да се наблюдава за системни нежелани реакции вследствие на метхемоглобинемия (вж. точки 4.2, 4.8 и 4.9).“*

CHMP приема да включи бележката относно „срязване на петата“ в точка 4.4 съгласно ОПБ, одобрен на 24 септември 2012 г. Окончателната формулировка е *„Проучванията не доказват ефикасността на EMLA при вземане на кръв от петата при новородени“*.

В заключение CHMP счита, че информацията, че EMLA не се препоръчва за употреба върху кожата на гениталиите при деца, следва да се вмъкне и в точка 4.4 съгласно формулировката в точка 4.2.

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III.

#### **Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

ПРУ прави предложение в съответствие с приетата формулировка в ОПБ (IE/H/PSUR/0019/002), което CHMP като цяло счита за приемливо. Независимо от това Комитетът отбелязва, че съгласно Ръководството за КХП тази точка следва да се представи по възможно най-опростен начин, за да подчертае взаимодействията в резултат на практически препоръки относно употребата на този лекарствен продукт.

Предложението на ПРУ включва резултати от едно-единствено проучване при педиатрична популация, но CHMP посочва, че информацията относно педиатричната популация не следва да почива на данни от едно-единствено проучване. За предпочитане е изложение като *„Не са провеждани проучвания за специфични взаимодействия при деца. Възможно е взаимодействията да са сходни с тези при хората в зряла възраст“*.

Освен това се препоръчва в тази точка да се включи и списък на най-често използваните съпътстващи лекарства при популацията, на която те се предписват, като освен това ясно се посочи, че списъкът не е изчерпателен. CHMP одобрява предложението на ПРУ да включи най-често използваните в педиатричната практика лекарствени продукти (напр. сулфонамиди, нитрофурадантин, фенитоин, фенобарбитал).

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III.

#### **Точка 4.6 – Фертилитет, бременност и кърмене**

Формулировката, предложена от ПРУ, е тази, приета в ОПБ, одобрен в резултат на последната процедура за подялба на работата по ПАДБ (IE/H/PSUR/0019/002), с допълнения, които да са в съответствие с последния QRD образец и да предоставят препоръки за бременни и кърмещи жени.

СНМР одобрява предложението текст относно фертилитета и кърменето.

СНМР не поддържа изцяло предложението за точката относно бременността, тъй като то не е приведено в съответствие с формулировката, посочена в ръководството за КХП. Освен това, тъй като не са налице достатъчни данни относно употребата на EMLA при бременни жени, се предлага по-внимателна формулировка, а данните от проучвания при животни, въпреки че не се отнасят до приложение върху кожата, следва все пак да се упоменат.

ПРУ предоставя актуализиран текст относно бременността, като взема под внимание коментарите на СНМР, и Комитетът одобрява новата формулировка.

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III.

#### **Точка 4.7 – Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

ПРУ предлага следния хармонизиран текст на КХП в съответствие с приетия ОПБ. СНМР приема предложената от ПРУ формулировка, както следва:

*„EMLA няма или оказва незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини, когато се използва в препоръчителните дози“.*

#### **Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции**

Формулировката в ОПБ, одобрен в резултат на последната процедура за подялба на работата, както и новият ПАДБ служат за основа за хармонизирането на предложението от ПРУ текст. Хармонизираната формулировка за употреба при деца е взета от КХП на Обединеното кралство.

Като цяло СНМР приема предложението от ПРУ текст. Независимо от това е налице несъответствие в таблицата с нежелани лекарствени реакции, в точка *„нарушения в имунната система“*. ПРУ посочва като рядка нежелана лекарствена реакция *„анафилактична реакция (в най-тежките случаи анафилактичен шок)“*. СНМР отбелязва, че вместо това в ОПБ и в немската КХП се посочва *„алергични реакции (в най-тежките случаи анафилактичен шок)“*. ПРУ приема, че терминът *„анафилактична реакция“* не следва да се използва за алергични реакции; въпреки това, тъй като няма Предпочитан термин (ПТ) за *„алергични реакции“* в настоящия Медицински речник за регулаторните дейности (версия 17), вместо това ще се използва ПТ терминът *„свръхчувствителност“*. СНМР одобрява това.

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III.

#### **Точка 4.9 – Предозиране**

Формулировката, предложена от ПРУ, е тази, приета в ОПБ, одобрен в резултат на последната процедура за подялба на работата по ПАДБ. СНМР одобрява този текст с добавянето на следния абзац:

*Следва да се има предвид фактът, че стойностите на пулсовата осциметрия може да надценят кислородната сатурация в случай на увеличена фракция на метхемоглобин; следователно, в*

случай на съмнение за метхемоглобинемия може да е по-полезно сатурацията на кислород да се наблюдава чрез ко-оксиметрия".

Към точка 4.9 се добавя и препратка към точка 4.4, както следва: „Клинично значимата метхемоглобинемия следва да се лекува с бавно венозно инжектиране метиленово синьо (вж. също точка 4.4)".

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III.

### **Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства**

Формулировката в точка 5.1 се базира на основната спецификация (ОС) с някои незначителни изменения за представяне на текста според съответното показание (напр. кожа, лигавица на гениталиите, язва на краката).

Данните относно реакцията на съдовете и успокояването на венепункцията, включително дебелината на кожата, са включени в тази точка главно в отговор на честите въпроси относно ефекта на EMLA върху техническото изпълнение на съдовите пункции. Тази информация обяснява периода на действие на динамичните ефекти и как медицинските специалисти може да се адаптират за улесняване на процедурите.

За педиатричната популация CHMP приема включването на абзац, описващ взаимодействието на EMLA с ваксини. CHMP препоръчва и съкращаване на подробните описания на проучванията при педиатричната популация, като вместо това се представи по-изчерпателен преглед на подходящата програма за педиатрични проучвания и приложимите педиатрични характеристики. Освен това поради използването на EMLA извън одобрените показания при процедури за обрязване на деца, се приема да се вмъкне уточнението на SE/W/008/pdWS/001, че наличните педиатрични данни не показва достатъчна ефикасност при процедури за обрязване.

Като цяло ПРУ предлага нов изчерпателен преглед, включващ уточнението относно процедурите за обрязване, който CHMP одобрява с някои незначителни поправки.

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III

### **Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства**

Формулировката в точка 5.2 се основава на ОС на ПРУ с някои изменения. В сравнение с ОС се предлага допълнителна точка с подзаглавие относно многократна употреба при язви на краката; това е обсъдено по време на процедурата за подялба на работата по ПАДБ и е прието да се включи в тази точка. Добавя се и уводен абзац, описващ разликите в разпределението и последващите концентрации в плазмата между лидокаин и прилокаин, както и описание на ефекта на зависимата от абсорбирането скорост на метаболизма и елиминирането. Допълнително изречение, описващо горните граници на концентрация в плазмата за симптоми на токсичност от локални анестетици, присъства в редица национални КХП и се предлага то също да бъде включено, за да се зададат границите на концентрация, отчетени в контекста. CHMP счита всички тези изменения за уместни и ги подкрепя.

CHMP приема изключването на максималната доза и максималната зона за прилагане в точка 4.2, но предлага наличната информация да се въведе накратко в точка 5.2, тъй като това може да бъде от полза за предписващия. Прима се следният текст: „При проучвания на кожни пластики с разделяне на ламбото при възрастни, приложението до 7 часа и 40 минути върху бедрото или върху мишницата в зона от 1500 cm<sup>2</sup> създава максимална концентрация в плазмата, която не надвишава 1,1 µg/mL лидокаин и 0,2 µg/mL прилокаин."



За педиатричната популация ПРУ предлага текст, посочващ концентрациите в плазмата на лидокаин и прилокаин според възрастовата група, включително приложеното количество крем и времето за приложение на крема върху кожата. CHMP приема тази информация да се въведе в табличен вид, тъй като по този начин тя ще бъде по-прегледна и по-лесна за четене.

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III.

### **Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност**

Формулировката в точка 5.3 се основава на ОС на ПРУ, с изключение на замяната на „мутагенен“ с „токсичен“ и добавянето на данни за фертилитета. Като цяло CHMP приема предложената формулировка с някои незначителни изменения.

Окончателно приетата формулировка за тази точка от КХП е представена в Приложение III

### **ОПАКОВКА И ЛИСТОВКА**

Опаковката и листовката са разгледани и приведени в съответствие с одобрената хармонизирана КХП съгласно изложеното по-горе и са отразени в Приложение III.

### **Основания за изменение на условията на разрешението(-ята) за употреба**

Като се има предвид, че

- Комитетът взема предвид процедурата за сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът взема предвид установените различия за EMLA и свързани с него имена по отношение на терапевтичните показания, дозировката и начина на приложение, както и в останалите точки от КХП;
- Комитетът преразглежда данните, предоставени от ПРУ относно клиничните проучвания, данните след разрешаването за употреба и публикуваната литература, мотивирайки предложеното хармонизиране на информацията за продукта;
- Комитетът постигна съгласие относно хармонизирането на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателя на разрешението за употреба;

CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са изложени в Приложение III за EMLA и свързани с него имена (вж. Приложение I).