

Anexo II

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos
de la autorización de comercialización**

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de la crema EMLA y denominaciones asociadas (ver anexo I)

EMLA es un producto de combinación fija que consta de una emulsión de aceite/agua y una mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína en cantidades iguales (por peso) con inclusión de un 2,5 % de cada principio activo. Los dos principios activos son anestésicos locales del tipo amida, de los que se dispone de una larga experiencia clínica. EMLA proporciona anestesia dérmica mediante la liberación de lidocaína y prilocaína de la crema a las capas epidérmicas y dérmicas y la vecindad de los receptores dérmicos del dolor y las terminaciones nerviosas. La lidocaína y la prilocaína estabilizan las membranas neuronales inhibiendo los flujos iónicos necesarios para el inicio y la conducción de los impulsos, produciendo así anestesia local.

La crema EMLA fue aprobada por primera vez en Suecia en 1984 y actualmente está aprobada a nivel nacional en 22 países del Espacio Económico Europeo (EEE): Austria, Bélgica, Chipre, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, España, Suecia y Reino Unido y también en Islandia y Noruega.

Como consecuencia de la implementación del resultado del procedimiento de reparto del trabajo de evaluación pediátrica SE/W/008/pdWS/001 (Artículo 45 del Reglamento (CE) No1901/2006), se han identificado varias divergencias entre los resúmenes de las características del producto (RCP) de este producto, a saber, en las secciones 4.1 y 4.2 y las secciones respectivas del prospecto. A la vista de esto, Alemania (BfArM) notificó a la Secretaría del CHMP/EMA la solicitud de un procedimiento de arbitraje oficial conforme al Artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para resolver las divergencias entre los prospectos autorizados a nivel nacional y así armonizar los prospectos divergentes en toda la UE.

El CHMP presentó una lista de preguntas al TAC, señalando las secciones del RCP en las que existían divergencias. La armonización del RCP tuvo en cuenta todas las directrices normativas y terapéuticas pertinentes en la UE. La propuesta presentada por el TAC reflejó la última información científica usando como base la ficha de información básica (FIB) del TAC, el texto acordado del Perfil de Seguridad Básico (PSB) del último procedimiento de reparto del trabajo de PSUR (IE/H/PSUR/0019/002) y el resultado del procedimiento de reparto del trabajo de evaluación pediátrica (SE/W/008/pdWS/001).

A continuación se resumen los principales puntos examinados para la armonización de las distintas secciones del RCP.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

Anestesia tópica de la piel

- *Adultos*

La indicación "*anestesia tópica de la piel*" está aprobada en todos los países en los que EMLA tiene una autorización de comercialización. Hay algunas diferencias lingüísticas entre los países, como "*anestesia local*", "*analgesia tópica*" y "*anestesia tópica*". La mayoría de los países incluyen los ejemplos "*inserción de aguja, p. ej., catéteres intravenosos u obtención de muestras de sangre*" y "*procedimientos quirúrgicos superficiales*".

El CHMP consideró que "*anestesia tópica*" es la descripción óptima. Se ha demostrado la eficacia en indicaciones en piel intacta como "*inserción de aguja*" y "*procedimientos quirúrgicos superficiales*" en varios estudios clínicos y se considera aceptable.

- *Población pediátrica*

Después del procedimiento de distribución de trabajo de evaluación pediátrica SE/W/008/pdWS/001, se ha implementado el uso de EMLA para "*anestesia tópica de la piel*" en pacientes pediátricos a nivel nacional en la gran mayoría de los estados miembros.

El CHMP indicó que hay varios datos clínicos que respaldan la inclusión de "*anestesia tópica de la piel en relación con la inserción de agujas, p. ej., catéteres intravenosos o extracción de muestras de sangre y en procedimientos quirúrgicos superficiales*" en la población pediátrica. Se ha demostrado la eficacia y la seguridad en indicaciones en piel intacta, como la venopunción y la vacunación en varios estudios clínicos en niños y se consideraron aceptables.

En la mayoría de los países, están aprobados los siguientes rangos de edad: neonatos de 0-2 meses, lactantes de 3-11 meses y niños de 1 a 11 años. Con respecto a los adolescentes ≥ 12 años, no se ha implementado previamente ningún texto en los RCP, a excepción de dos países. El CHMP acordó que el uso en adolescentes está respaldado específicamente por estudios clínicos que aportan pruebas de la semejanza del grosor del estrato córneo (la barrera limitante de la velocidad de la absorción percutánea) en adultos y adolescentes.

El texto final acordado para la indicación "*anestesia tópica de la piel*" fue:

*"Anestesia tópica de la piel en relación con:
- inserción de aguja, p. ej., catéteres intravenosos o toma de muestras de sangre
- procedimientos quirúrgicos superficiales
en adultos y en la población pediátrica."*

Anestesia tópica de la mucosa genital

Hay algunas diferencias lingüísticas en los textos nacionales, pero el CHMP consideró que "*anestesia tópica de la mucosa genital*" es la descripción óptima.

El CHMP fue de la opinión de que se ha demostrado en varios estudios clínicos la eficacia en indicaciones de la mucosa genital, como la aplicación antes de procedimientos quirúrgicos superficiales o anestesia por infiltración cuando se usa en adultos.

El uso especificado sobre la mucosa genital en adolescentes está incluido en el RCP de dos países. Existe una necesidad clínica del uso de EMLA como anestésico tópico de la mucosa genital en esta población.

El CHMP acordó armonizar la indicación en la mucosa genital para incluir el uso en adolescentes. El Comité indicó también que los datos sobre eficacia en adultos en esta indicación pueden extrapolarse a adolescentes. Además, no pudieron identificarse problemas relacionados con la seguridad en la población menor de 12 años usando EMLA sobre la mucosa genital siempre que se aplicara una posología adecuada. El texto final acordado fue:

"Anestesia tópica de la mucosa genital, p. ej., antes de procedimientos quirúrgicos superficiales o anestesia por infiltración en adultos y adolescentes ≥ 12 años."

Anestesia tópica de úlceras de las extremidades inferiores

Se ha demostrado la eficacia de EMLA para el desbridamiento mecánico (con objetos cortantes) de úlceras de las extremidades inferiores en varios estudios clínicos. Como consecuencia de ello, el CHMP aprobó la propuesta del TAC para esta indicación con la adición de la población relacionada (esto es, sólo adultos). Así, pues, el texto acordado fue "*anestesia tópica de úlceras de las extremidades inferiores para facilitar la limpieza/desbridamiento mecánicos en adultos, exclusivamente.*"

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

Adultos y adolescentes

La información armonizada sobre posología y tiempo de aplicación fue presentada por el TAC por indicación (es decir, piel, mucosa genital, úlceras de las extremidades inferiores) y por procedimiento relacionado, en un formato tabular.

Piel

- *Procedimientos menores, p. ej., inserción de agujas y tratamiento quirúrgico de lesiones localizadas*

Hubo algunas divergencias en el texto empleado en algunos países (p. ej., lesiones y procedimientos quirúrgicos superficiales, anomalías menores) pero el CHMP acordó el texto anterior, porque era coherente con el aprobado en la mayoría de los países. La posología y el tiempo de aplicación acordados fueron "2 g (aprox. la mitad de un tubo de 5 g) o aprox. 1,5 g/10 cm² durante 1 a 5 horas". Esta posología fue aprobada y respaldada previamente por el programa de estudios clínicos. La justificación clínica para la posología en adolescentes referente a la semejanza en el grosor del estrato córneo (la barrera limitante de la velocidad de la absorción percutánea) en adultos y adolescentes fue considerada aceptable por el CHMP.

- *Procedimientos dérmicos en piel recién afeitada de grandes áreas del cuerpo, p. ej., eliminación del vello con láser (autoaplicación por el paciente)*

El texto propuesto para uso en piel recién afeitada en áreas grandes del cuerpo, además de la posología propuesta, están aprobados previamente y están en línea con el PSB acordado en 2012. El texto fue mejorado por razones de claridad para incluir "autoaplicación por el paciente".

- *Procedimientos dérmicos en grandes áreas en un contexto hospitalario, p. ej., injertos de espesor parcial de la piel*

La propuesta del TAC fue respaldada por el CHMP, porque era coherente con el texto en la mayoría de los países. La posología "Aprox. 1,5-2 g/10 cm² durante 2-5 horas" fue aprobada previamente y está en línea con el PSB acordado en 2012. No se especificó dosis máxima o área máxima para tratar en el texto armonizado propuesto. El CHMP indicó que a partir de los datos disponibles, no puede calcularse ningún área máxima para tratar, pero acordó introducir brevemente la información disponible en la sección 5.2 porque esto podría ser útil para el prescriptor.

- *Piel de los órganos genitales masculinos y femeninos - antes de la inyección de anestésicos locales*

La propuesta del TAC fue apoyada por el CHMP, porque era coherente con el texto en la mayoría de los países. La posología fue aprobada previamente y está en línea con el PSB acordado en 2012. El CHMP estuvo de acuerdo con el tiempo de aplicación de 15 minutos para los órganos genitales masculinos, porque la delgada piel genital masculina permite una absorción más rápida que otras regiones cutáneas. Respecto a la piel genital femenina, se añadió una nota al pie indicando que EMLA sola aplicada durante 60 o 90 minutos no aporta anestesia suficiente para la termocauterización o diatermia de las verrugas genitales.

Mucosa genital

El texto armonizado propuesto del TAC para ambos procedimientos, esto es, "tratamiento quirúrgico de lesiones localizadas, p. ej., eliminación de verrugas genitales (condilomas acuminados) y antes de la inyección de anestésicos locales". y "antes del curetaje cervical" fue considerado aceptable por el CHMP, porque era coherente con el existente en la mayoría de los países. Además, se ha demostrado en varios estudios clínicos la eficacia en indicaciones de la mucosa genital, como la aplicación antes de procedimientos quirúrgicos superficiales o la anestesia

por infiltración. La posología y el tiempo de aplicación propuestos para cada uno de los procedimientos anteriores fueron también aprobados y estaban en línea con el texto aprobado en la mayoría de los países.

Úlceras de las extremidades inferiores

- Limpieza/desbridamiento mecánico

El texto "*limpieza/desbridamiento mecánico*" es coherente con el aprobado en la mayoría de los países. La dosis y el tiempo de aplicación propuestos habían sido aprobados previamente y están bien establecidos.

Población pediátrica

Con respecto a la posología y el tiempo de aplicación en pacientes pediátricos, la información fue presentada por el TAC por grupo de edad y por procedimiento relacionado en un formato tabular.

La posología empleada para procedimientos menores como inserción de agujas y el tratamiento quirúrgico de lesiones localizadas en la población pediátrica ha sido armonizada previamente en la mayoría de los países. Sin embargo, hubo algunas divergencias en los RCP nacionales con respecto al grupo de edad más joven y la presencia de un intervalo de dosis mínima recomendado.

En general, la posología pediátrica propuesta fue considerada aceptable por el CHMP excepto en cuanto a la frecuencia de administración en la población entre 0 y 3 meses. La opinión del CHMP es que este grupo de edad sólo debe recibir tratamiento una vez cada 24 horas y, como consecuencia de ello, el CHMP fue de la opinión de que debe introducirse una restricción a este respecto en esta sección del RCP. Se consideró necesaria una restricción similar (con salvedades) en niños de 3 meses o más. Como consecuencia de ello, el texto final acordado fue: "*En recién nacidos a término y lactantes menores de 3 meses, solo debe aplicarse una dosis única en cada periodo de 24 horas. En niños de 3 meses o más, puede administrarse un máximo de 2 dosis, con una separación de, al menos, 12 horas dentro de cada periodo de 24 horas, ver secciones 4.4 y 4.8.*"

El CHMP fue también de la opinión de que, de manera similar a las recomendaciones de dosis que se dan para adultos y adolescentes para el uso en la piel genital, en esta sección debe introducirse información sobre la recomendación de no utilizar EMLA sobre la piel genital en niños. El texto acordado fue: "*No se han establecido la seguridad y eficacia del uso de EMLA sobre la piel genital y la mucosa genital en niños menores de 12 años. Los datos pediátricos disponibles no demuestran una eficacia adecuada para la circuncisión.*"

Finalmente, se han modificado los rangos de edad en línea con la Nota Orientativa sobre la Investigación Clínica de Medicamentos en la Población Pediátrica - CPMP/ICH/2711/99 y también para reflejar el grado de madurez de la NADH reductasa en pacientes pediátricos.

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

La contraindicación propuesta por el TAC y aprobada por el CHMP era "*Hipersensibilidad a la lidocaína y/o la prilocaína o anestésicos locales de tipo amida o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.*". Este texto estaba en línea con la redacción del último PSB elaborado según el último reparto del trabajo.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

El TAC realizó una propuesta en línea con la redacción del último PSB redactado conforme al reparto del trabajo. Además, se ha acordado información sobre pulsioximetría y antídotos en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

El texto propuesto para otras advertencias y precauciones (p. ej., aplicación en heridas abiertas, dermatitis atópica, aplicación en la vecindad de los ojos o a una membrana timpánica dañada) fue considerado aceptable por el CHMP.

El CHMP solicitó la inclusión de una advertencia para la población pediátrica con respecto al número máximo de dosis en 24 horas. Se acordó el texto siguiente: *"En recién nacidos/lactantes menores de 3 meses, se observa con frecuencia un aumento transitorio, clínicamente insignificante, de los niveles de metahemoglobina hasta 12 horas después de una aplicación de EMLA dentro de las dosis recomendadas. Si se supera la dosis recomendada, debe vigilarse al paciente en cuanto a reacciones adversas sistémicas secundarias a la metahemoglobinemia (ver secciones 4.2, 4.8 y 4.9)."*

El CHMP acordó incluir la nota sobre "punción del talón" en la sección 4.4 de acuerdo con el PSB acordado del 24 de septiembre de 2012. El texto final es *"Los estudios no han podido demostrar la eficacia de EMLA para la punción del talón en recién nacidos"*.

Finalmente, el CHMP fue de la opinión de que debe introducirse la recomendación de no usar EMLA sobre la piel genital en niños en la sección 4.4 así como de acuerdo con el texto de 4.2.

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El TAC hizo una propuesta en línea con el texto acordado del PSB (IE/H/PSUR/0019/002) que fue considerado, en general, aceptable por el CHMP. Sin embargo, el Comité indicó que, según la Directriz de RCP, esta sección debe presentarse de la forma más simple posible para destacar las interacciones que resulten en una recomendación práctica sobre el uso del medicamento.

La propuesta del TAC incluía los resultados de un estudio único para la población pediátrica, pero el CHMP indicó que la información sobre la población pediátrica no debía consistir en los datos de un único estudio. Se prefiere una declaración como *"No se han realizado estudios específicos de interacción en niños. Es probable que las interacciones sean similares a las de la población adulta"*.

Además, se recomendó que esta sección incluyera una lista de los medicamentos usados con más frecuencia de manera simultánea y relevantes a la población en la que se prescriben, dejando también claro que esta lista no es exhaustiva. El TAC propuso incluir los medicamentos utilizados con más frecuencia en la práctica pediátrica (p. ej., sulfamidas, nitrofurantoína, fenitoína, fenobarbital), lo que fue respaldado por el CHMP.

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Sección 4.6 - Fertilidad, embarazo y lactancia

El texto propuesto por el TAC fue el texto acordado para el PSB del último procedimiento de reparto del trabajo del PSUR (IE/H/PSUR/0019/002) de modo que las adiciones se realicen de acuerdo con la última plantilla del QRD y aportar una recomendación sobre mujeres embarazadas y en la lactancia.

El texto propuesto sobre fertilidad y lactancia fue aprobado por el CHMP.

El CHMP no respaldó plenamente la propuesta para el párrafo sobre embarazo, porque no estaba alineado con el texto indicado en la directriz de RCP. Además, como no se dispone de datos adecuados sobre el uso de EMLA en mujeres embarazadas, se sugiere una redacción más cuidadosa y deben citarse - aunque no estén relacionados con la aplicación dérmica - los datos sobre animales.

El TAC aportó un texto actualizado sobre el embarazo, teniendo en cuenta los comentarios del CHMP y el nuevo texto fue aprobado por el Comité:

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El TAC propuso el siguiente texto armonizado de RCP en línea con el PSB acordado. El CHMP acordó el texto propuesto por el TAC, como sigue:

"EMLA tiene una influencia nula o despreciable sobre la capacidad de conducir y usar máquinas cuando se usa a las dosis recomendadas".

Sección 4.8 – Reacciones adversas

El texto del PSB del último procedimiento de reparto del trabajo así como los PSUR recientes sirvió como base para el texto armonizado propuesto por el TAC. El texto pediátrico armonizado ha sido extraído del RCP del Reino Unido.

El CHMP estuvo generalmente de acuerdo con el texto propuesto por el TAC. Sin embargo, hubo una discrepancia en la tabla de reacciones adversas, en la sección *"trastornos del sistema inmunitario"*. El TAC incluyó como efecto indeseable raro *"reacción anafiláctica (en los casos más graves, shock anafiláctico)"*. El CHMP comentó que en el PSB y en el RCP alemán, se incluye en lugar de ello *"reacciones alérgicas (en los casos más graves, shock anafiláctico)"*. El TAC estuvo de acuerdo en que no debe usarse *"reacción anafiláctica"* para las reacciones alérgicas; sin embargo, como no hay Término Preferido (TP) para *"reacciones alérgicas"* en la codificación actual del MedDRA (versión 17), debe usarse en lugar de ello el término TP *"hipersensibilidad"*. Esto fue aprobado por el CHMP.

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Sección 4.9 – Sobredosificación

El texto propuesto por el TAC fue el texto acordado en el PSB del último procedimiento de reparto del trabajo de PSUR. Este texto fue aprobado por el CHMP con la adición del párrafo siguiente.

"Debe valorarse el hecho de que los valores del pulsioxímetro pueden sobreestimar la saturación real de oxígeno en caso de aumento de la fracción de metahemoglobina; por tanto, en casos de sospecha de metahemoglobinemia, podría ser más útil vigilar la saturación de oxígeno mediante co-oximetría".

Se añadió también una referencia a la sección 4.4 en la sección 4.9 como sigue: *"La metahemoglobinemia clínicamente significativa debe tratarse con una inyección intravenosa lenta de azul de metileno (ver también la sección 4.4)".*

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas

El texto de la sección 5.1 se basa en la ficha de información básica (FIB) del TAC con algunas reordenaciones menores para presentar el texto según la indicación respectiva (esto es, piel, mucosa genital, úlceras de los miembros inferiores).

Se incluyeron en esta sección datos sobre la respuesta vascular y la facilidad de venopunción incluido el grosor de la piel, fundamentalmente para abordar preguntas frecuentes sobre el efecto de EMLA sobre la realización técnica de las punciones vasculares. Esta información explica la evolución temporal de los efectos dinámicos y cómo pueden adaptarse los profesionales sanitarios para facilitar los procedimientos.

Para la población pediátrica, el CHMP acordó la inclusión del párrafo que describe la interacción de EMLA con las vacunas. El CHMP también recomendó acortar las descripciones detalladas de los estudios en la población pediátrica para aportar una perspectiva más amplia sobre el programa relevante del estudio pediátrico y las características pediátricas relevantes. Del mismo modo, debido al uso no aprobado de EMLA en procedimientos de circuncisión pediátrica, se acordó introducir la declaración del SE/W/008/pdWS/001 de que los datos pediátricos disponibles no demuestran una eficacia adecuada durante procedimientos de circuncisión.

En conjunto, el TAC propuso una nueva visión general integral incluida la declaración sobre los procedimientos de circuncisión que fue aprobada por el CHMP con algunas enmiendas menores.

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas

El texto de la sección 5.2 se basa en la FIB del TAC con algunas enmiendas. Se propuso una sección de subencabezamiento adicional sobre la aplicación repetida a las úlceras de las extremidades inferiores en comparación con la FIB; esto se comentó durante el procedimiento de reparto del trabajo del PSUR y se acordó que se incluyera en esta sección. Se ha añadido también un párrafo de introducción que describe las diferencias en la distribución y las concentraciones plasmáticas consiguientes entre la lidocaína y la prilocaína y una descripción del efecto de la tasa de metabolismo y eliminación dependiente de la absorción. Había una frase adicional describiendo la concentración plasmática techo para síntomas de toxicidad por anestésicos locales en varios RCP nacionales y se propuso también incluirla para poner los rangos de concentraciones notificados en contexto. Todas estas enmiendas fueron consideradas relevantes por el CHMP y fueron aprobadas.

El CHMP estuvo de acuerdo en no incluir la dosis máxima o el área máxima para tratar en la sección 4.2, pero propuso presentar brevemente la información disponible en la sección 5.2, porque podría ser útil para el prescriptor. Se acordó el texto siguiente: *"En estudios de injertos de espesor parcial de la piel en adultos, la aplicación durante hasta 7 horas y 40 minutos al muslo o al brazo a un área de hasta 1 500 cm² indujo concentraciones plasmáticas máximas que no superaron los 1,1 µg/ml de lidocaína y 0,2 µg/ml de prilocaína."*

Para la población pediátrica, el TAC propuso un texto indicando las concentraciones plasmáticas de lidocaína y prilocaína por grupo de edad incluyendo la cantidad aplicada de crema y el tiempo de aplicación de la crema sobre la piel. El CHMP acordó introducir esta información en formato tabular, porque quedaría representado más claramente y sería más fácil de leer.

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad

El texto de la sección 5.3 se basa en la expectativa de cambio de la FIB del TAC de “mutágeno” a “genotóxico” y la adición de datos de fertilidad. En general, el CHMP estuvo de acuerdo con el texto propuesto con algunas enmiendas menores.

El texto final acordado para esta sección del RCP puede encontrarse en el Anexo III.

Etiquetado y prospecto

Se han revisado el etiquetado y el prospecto y se han puesto en línea con el RCP armonizado adoptado, como se comentó antes y como se refleja en el Anexo III.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- el Comité ha examinado el arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE;
- el Comité ha estudiado las divergencias encontradas sobre EMLA y denominaciones asociadas respecto a las indicaciones terapéuticas, posología y forma de administración, así como en las restantes secciones del RCP;
- el Comité ha revisado la información presentada por el TAC sobre los estudios clínicos, los datos de farmacovigilancia y las publicaciones médicas, para justificar la armonización de la información sobre el producto propuesta,
- el Comité está de acuerdo en la armonización del resumen de características del producto, el etiquetado y el prospecto, propuesta por el titular de la autorización de comercialización;

El CHMP ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluyen en el anexo III el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto para EMLA y denominaciones asociadas (ver anexo I).