

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta EMLA-voide ja valmisteen muita kaupanimiä (ks. liite I)

EMLA on kiinteä yhdistelmävalmiste, joka koostuu öljy-vesiemulsiosta ja eutektisestä seoksesta, jossa on sama määrä (painona) lidokaiinia ja prilokaiinia. Kumpakin vaikuttavaa ainetta on 2,5 prosenttia. Kumpikin vaikuttava aine on amidityyppinen puudute, josta on pitkäaikaista kliinistä kokemusta. EMLA puuduttaa ihon vapauttamalla lidokaiinia ja prilokaiinia voiteesta ihon orvasketeen ja verinahkaan sekä ihon kipureseptorien ja hermopäätteiden läheisyyteen. Lidokaiini ja prilokaiini aiheuttavat paikallisen puudutuksen siten, että ne stabiloivat hermosolukalvon estämällä impulssien syntymiseen ja johtamiseen tarvittavaa ionivirtausta.

EMLA hyväksyttiin ensin Ruotsissa vuonna 1984, ja tällä hetkellä se on hyväksytty kansallisesti 22 ETA-maassa: Itävallassa, Belgiassa, Kyproksella, Tšekissä, Tanskassa, Suomessa, Ranskassa, Saksassa, Kreikassa, Irlannissa, Italiassa, Latviassa, Luxemburgissa, Maltalla, Alankomaissa, Puolassa, Portugalissa, Espanjassa, Ruotsissa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa sekä Islannissa ja Norjassa.

Pediatriksen työnjakomenettelyn SE/W/008/pdWS/001 (asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artikla) tuloksena tämän valmisteen valmisteyhteenvedoissa on havaittu useita epäyhtenäisyyksiä kohdissa 4.1 ja 4.2 sekä pakkausselosteen vastaavissa kohdissa. Siksi Saksa (BfArM) ilmoitti lääkevalmistekomitean/EMAn sihteeristölle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen virallisen lausuntopyyntömenettelyn aloittamisesta, jotta kansallisesti hyväksytyjen tuotetietojen eroavuudet voitaisiin poistaa ja yhtenäistää valmisteen erilaiset tuotetiedot Euroopan unionissa.

Lääkevalmistekomitea laati myyntiluvan haltijalle kysymysluettelon, josta kävivät ilmi valmisteyhteenvedojen epäyhtenäiset kohdat. Valmisteyhteenvedoa yhdenmukaistettaessa otettiin huomioon kaikki EU:n asiaankuuluvat hoitoa ja sääntelyä koskevat ohjeet. Myyntiluvan haltijan ehdotus vastasi uusimpia tieteellisiä tietoja ja perustui myyntiluvan haltijan CDS-asiakirjaan, keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) sanamuotoon, josta on sovittu viimeisimmässä PSUR-työnjakomenettelyssä (IE/H/PSUR/0019/002), ja pediatriksen työnjakomenettelyn (SE/W/008/pdWS/001) tuloksiin.

Seuraavassa on yhteenvedo pääseikoista, joita käsiteltiin valmisteyhteenvedon kohtia yhdenmukaistettaessa.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Ihon paikallispuudutus

- *Aikuiset*

Käyttöaihe "*ihon paikallispuudutus*" on hyväksytty kaikissa maissa, joissa EMLA-valmisteella on myyntilupa. Eri maiden sanamuodossa on kielellisiä eroja, kuten "*ihon puudutus*", "*paikallisanestesia*" ja "*pintapuudutus*". Useimmissa maissa on mainittu esimerkit "*neulanpiston, kuten laskimokanyylin asettamisen tai verinäytteen ottamisen yhteydessä*" ja "*pinnallisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä*".

Lääkevalmistekomitea piti "*paikallispuudutusta*" parhaana kuvauksena. Teho vahingoittumattomaan ihoon liittyvissä käyttöaiheissa, kuten "*neulanpisto*" ja "*pinnalliset kirurgiset toimenpiteet*", on osoitettu useissa kliinisissä tutkimuksissa, ja sitä pidetään hyväksyttävänä.

- *Pediatriiset potilaat*

Pediatriksen työnjakomenettelyn SE/W/008/pdWS/001 jälkeen jäsenvaltioiden suuri enemmistö on pannut kansallisesti täytäntöön EMLAn käytön lapsipotilaiden "*ihon paikallispuudutuksessa*".

Lääkevalmistekomitea totesi, että useat kliiniset tiedot tukevat käyttöaiheen "*ihon paikallispuudutus neulanpiston, kuten laskimokanyylin asettamisen tai verinäytteen ottamisen, yhteydessä ja pinnallisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä*" sisällyttämistä lapsipotilaiden osalta. Teho ja turvallisuus vahingoittumatonta ihoa koskevissa käyttöaiheissa, kuten laskimopunktiossa ja rokotuksissa, on osoitettu useissa lapsia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, ja niitä pidettiin hyväksyttävänä.

Suurimmassa osassa maita on hyväksytty seuraavat ikäryhmät: vastasyntyneet 0–2 kuukautta, imeväiset 3–11 kuukautta ja lapset 1–11 vuotta. Maininta nuorista (≥ 12 -vuotiaista) oli aiemmin vain kahden maan valmisteyhteenvedossa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteen käyttöä nuorilla tukevat erityisesti kliiniset tutkimukset, jotka osoittavat että perkutaanisen imeytymisen nopeutta rajoittavan marraskeden paksuus on vastaavanlainen aikuisilla ja nuorilla.

Lopullinen hyväksytty sanamuoto käyttöaiheelle "*ihon paikallispuudutus*" oli seuraava:

"Ihon paikallispuudutukseen

- neulanpiston, kuten laskimokanyylin asettamisen tai verinäytteen ottamisen, yhteydessä

- paikallisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä

aikuisille ja lapsille."

Sukupuolielinten limakalvojen paikallispuudutus

Kansallisissa teksteissä on kielellisiä eroja, mutta lääkevalmistekomitea piti "*sukupuolielinten limakalvojen paikallispuudutusta*" parhaana kuvauksena.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että teho sukupuolielinten limakalvoihin liittyvissä käyttöaiheissa, kuten ennen pinnallisia kirurgisia toimenpiteitä tai infiltraatiopuudutusta, on osoitettu aikuisilla useissa kliinisissä tutkimuksissa.

Käyttö nuorten sukupuolielinten limakalvoilla on mainittu kahden maan valmisteyhteenvedossa. Tässä potilasryhmässä on kliininen tarve EMLAn käytölle sukupuolielinten limakalvojen paikallispuudutukseen.

Lääkevalmistekomitea päätti yhdenmukaistaa sukupuolielinten limakalvoja koskevan käyttöaiheen siten, että siihen lisätään käyttö nuorilla. Lääkevalmistekomitea totesi myös, että teho aikuisilla tässä käyttöaiheessa voidaan ekstrapoloida koskemaan nuoria. Lisäksi asianmukaista annosta käytettäessä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei havaittu alle 12-vuotiaiden ryhmässä, jotka käyttivät EMLA-valmistetta sukupuolielinten limakalvoilla. Lopullinen sanamuoto oli seuraava:

"Aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten sukupuolielinten limakalvojen paikallispuudutukseen esimerkiksi ennen pinnallisia kirurgisia toimenpiteitä tai infiltraatiopuudutusta."

Säärihaavojen paikallispuudutus

EMLAn teho säärihaavojen mekaanisessa puhdistuksessa on osoitettu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Siksi lääkevalmistekomitea puolsi myyntiluvan haltijan ehdotusta tästä käyttöaiheesta sekä asianomaisen potilasryhmän (vain aikuiset) lisäämistä. Hyväksytty sanamuoto oli seuraava: "*säärihaavojen paikallispuudutukseen mekaanisen puhdistuksen helpottamista varten vain aikuisille.*"

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Aikuiset ja nuoret

Myyntiluvan haltija esitti yhtenäistetyt tiedot annostuksesta ja vaikutusajasta (voiteen iholla pitämisen ajasta) käyttöaiheittain (iho, sukupuolielinten limakalvot ja säärihaavat) ja toimenpiteittäin taulukkomuodossa.

Iho

- *Pienet toimenpiteet, kuten neulanpisto ja paikallisten leesioiden kirurginen hoito*

Joidenkin maiden sanamuodoissa oli epäyhteneväisyyksiä (esim. vammat, leesiot ja pinnalliset kirurgiset toimenpiteet, pienet poikkeamat), mutta lääkevalmistekomitea hyväksyi edellä esitetyn sanamuodon, sillä se vastasi maiden enemmistössä hyväksytyä sanamuotoa. Hyväksyty annostus ja vaikutusaika oli "2 g (noin puolet 5 g:n putkilosta) tai noin 1,5 g / 10 cm² 1–5 tunnin ajaksi". Tämä annos oli hyväksyty aiemmin, ja sitä tukee kliininen tutkimusohjelma. Lääkevalmistekomitea piti nuorten annoksen perusteluja hyväksyttävänä, koska perkutaanisen imeytymisen nopeutta rajoittavan marraskeden paksuus on vastaavanlainen aikuisilla ja nuorilla.

- *Ihotoimenpiteet laajoilla kehon alueilla, joista on äskettäin poistettu ihokarvat, kuten laserilla tehty karvanpoisto (potilaan itse levittämänä)*

Ehdotettu sanamuoto laajoilla kehon alueilla, joista on äskettäin poistettu ihokarvat, sekä ehdotettu annos on hyväksyty aiemmin, ja ne vastaavat vuonna 2012 hyväksytyä keskeistä turvallisuusprofiilia. Sanamuotoa selkeytettiin lisäämällä maininta "potilaan itse levittämänä".

- *Sairaalassa tehtävät ihotoimenpiteet laajoilla alueilla, kuten osaihonsiirteet*

Lääkevalmistekomitea tuki myyntiluvan haltijan ehdotusta, sillä se vastasi maiden enemmistössä käytettyä sanamuotoa. Annos "noin 1,5–2 g / 10 cm² 2–5 tunnin ajaksi" on hyväksyty aiemmin ja vastaa vuonna 2012 hyväksytyä keskeistä turvallisuusprofiilia. Ehdotetussa yhdenmukaistetussa tekstissä ei määritetä enimmäisannosta tai hoidettavan alueen enimmäiskokoa. Lääkevalmistekomitea totesi, että käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida päätellä hoidettavan alueen enimmäiskokoa, mutta komitea hyväksyi käytettävissä olevien tietojen lyhyen esittelyn kohdassa 5.2, sillä niistä voi olla apua lääkkeen määrääjälle.

- *Miesten ja naisten sukupuolielinten iho - ennen paikallispuudutteen pistämistä*

Lääkevalmistekomitea tuki myyntiluvan haltijan ehdotusta, sillä se vastasi maiden enemmistössä käytettyä sanamuotoa. Annos on hyväksyty aiemmin ja vastaa vuonna 2012 hyväksytyä keskeistä turvallisuusprofiilia. Lääkevalmistekomitea hyväksyi 15 minuutin vaikutusajan miesten sukupuolielinten osalta, sillä valmiste imeytyy miesten sukupuolielinten ohuen ihon kautta nopeammin kuin muun ihon kautta. Valmisteyhteenvedon lisättiin naisten sukupuolielinten ihoa koskeva alaviite, jossa todetaan, että pelkästään 60–90 minuutin ajaksi levitetty EMLA-voide ei ole riittävä puudutuskeino visvasyylien termokauterisaatiota tai diatermiaa varten.

Sukupuolielinten limakalvot

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen kumpaakin toimenpidettä koskevasta yhdenmukaistetusta sanamuodosta eli "paikallisten leesioiden kirurginen hoito, kuten visvasyyllän (condylomata acuminata) poisto" ja "ennen kohdunkaulan kaavintaa", sillä ne vastasivat maiden enemmistössä käytettyjä sanamuotoja. Lisäksi teho sukupuolielinten limakalvoihin liittyvissä käyttöaiheissa, kuten ennen pinnallisia kirurgisia toimenpiteitä tai infiltraatiopuudutusta, on osoitettu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Myös edellä mainittuja toimenpiteitä koskevia annostuksia ja vaikutusaikoja puollettiin, ja ne vastasivat maiden enemmistössä käytettyjä sanamuotoja.

Säärihaavat

- *Mekaaninen puhdistus*

Sanamuoto "mekaaninen puhdistus" vastaa useimmissa maissa hyväksytyä sanamuotoa. Ehdotettu annos ja vaikutusaika on hyväksyty aiemmin, ja ne ovat vakiintuneessa käytössä.

Pediatriset potilaat

Myyntiluvan haltija esitti lapsipotilaita koskevat annostukset ja vaikutusajat ikäryhmittäin ja toimenpiteittäin taulukkomuodossa.

Lapsipotilaita koskeva annostus oli aiemmin yhdenmukaistettu maiden enemmistössä pienten toimenpiteiden, kuten neulanpiston ja paikallisten leesioiden kirurgisen hoidon, osalta. Kansalliset valmisteyhteenvedot poikkesivat kuitenkin hieman toisistaan nuorimman ikäryhmän ja lyhyimmän suositellun annosvälin osalta.

Lääkevalmistekomitea piti ehdotettua pediatria-annostusta hyväksyttävänä, lukuun ottamatta 0–3 kuukauden ikäisten potilaiden annostiheyttä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että voidetta saa antaa kyseiselle ikäryhmälle kerran 24 tunnissa ja että vastaava rajoitus on lisättävä valmisteyhteenvedon tähän kohtaan. Vastaavaa rajoitusta pidettiin tarpeellisenä myös 3 kuukautta täyttäneille lapsille. Siksi lopulliseksi sanamuodoksi tuli seuraava: *"Vastasyntyneille ja alle 3 kuukauden ikäisille imeväisille saa antaa vain yhden annoksen vuorokaudessa. Kolme kuukautta täyttäneille lapsille saa antaa vuorokaudessa enintään kaksi annosta, joiden välissä on vähintään 12 tuntia, ks. kohdat 4.4 ja 4.8."*

Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että aikuisten ja nuorten sukupuolielinten ihoa koskevien annossuositusten mukaisesti tähän kohtaan on lisättävä huomautus siitä, että EMLAn käyttöä ei suositella lasten sukupuolielinten iholla. Hyväksytyt sanamuoto oli seuraava: *"EMLAn käytön turvallisuutta ja tehoa sukupuolielinten iholla ja limakalvoilla ei ole osoitettu alle 12-vuotiailla lapsilla. Käytettävissä olevat pediatriset tiedot eivät osoita riittävää tehoa ympärileikkauksessa."*

Ikäryhmät korjattiin lääkevalmisteiden kliinisestä tutkimuksesta lapsipotilailla annetun ohjeen (Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population - CPMP/ICH/2711/99) mukaisesti ja pediatrien potilaiden NADH-reduktaasin kypsyyssasteen mukaisesti.

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksytyt sanamuoto on liitteessä III.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Myyntiluvan haltijan ehdottama ja lääkevalmistekomitean hyväksymä vasta-aihe oli *"Yliherkkyys lidokaiinille ja/tai prilokaiinille, amidityyppisille puudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille"*. Tämä sanamuoto vastaa uusinta sanamuotoa, josta on päätetty keskeisen turvallisuusprofiiliin viimeisimmän työnjaon yhteydessä.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myyntiluvan haltija teki ehdotuksen, joka vastaa sanamuotoa, josta on päätetty viimeisimmän keskeisen turvallisuusprofiiliin työnjaon yhteydessä. Lisäksi on sovittu tiedoista, jotka koskevat pulssioksimetriaa, antidootteja ja glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutetta.

Lääkevalmistekomitea piti muita ehdotettuja varoituksia ja varotoimia (esim. käyttöä avohaavoissa, atooppista ihottumaa sekä käyttöä lähellä silmiä tai vaurioituneessa tärykalvossa) hyväksyttävänä.

Lääkevalmistekomitea kehotti lisäämään lapsipotilaita koskevan varoituksen vuorokaudessa annettavien annosten enimmäismäärästä. Seuraava sanamuoto hyväksyttiin: *"Alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla / vastasyntyneillä havaittiin yleisesti ohimenevää, kliinisesti merkityksetöntä methemoglobiiniarvojen nousua 12 tuntia suositellun EMLA-annoksen antamisen jälkeen. Jos suositeltu annos ylittyy, potilasta on*

tarkkailtava methemoglobinemian aiheuttamien systeemisten haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 4.9)."

Lääkevalmistekomitea hyväksyi kohdassa 4.4 maininnan "kantapääpistosta" 24. syyskuuta 2012 hyväksytyyn keskeisen turvallisuusprofiiliin mukaisesti. Lopullinen sanamuoto on "*Tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa EMLAn tehoa vastasyntyneiden kantapääpiston yhteydessä*".

Lääkevalmistekomitea katsoi, että kohtaan 4.4 on lisättävä maininta siitä, että EMLAn käyttöä ei suositella lasten sukupuolielinten iholla kohdan 4.2 sanamuodon mukaisesti.

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on liitteessä III.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myyntiluvan haltijan ehdotus oli keskeisen turvallisuusprofiiliin hyväksytyyn sanamuodon (IE/H/PSUR/0019/002) mukainen, ja lääkevalmistekomitea piti sitä pääosin hyväksyttävänä. Lääkevalmistekomitea huomautti kuitenkin, että valmisteyhteenvedoa koskevan ohjeen mukaan tämä kohta on esitettävä mahdollisimman yksinkertaisesti yhteisvaikutusten korostamiseksi, jotta tuloksena olisi käytännöllinen suositus lääkevalmisteen käytöstä.

Myyntiluvan haltijan ehdotus sisälsi yhden lapsipotilaita koskevan tutkimuksen tulokset, mutta lääkevalmistekomitea totesi, että lapsipotilaita koskevien tietojen ei pidä perustua yhden ainoan tutkimuksen varaan. On suositeltavampaa käyttää esimerkiksi seuraavanlaista ilmausta: "*Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty lapsilla. Yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti samanlaisia kuin aikuisilla.*"

Lisäksi suositeltiin, että tähän kohtaan lisätään luettelo lääkkeistä, joita yleisimmin käytetään samanaikaisesti kyseisessä potilasryhmässä, ja että tehdään selväksi, että luettelo ei ole kattava. Myyntiluvan haltija ehdotti yleisimpien pediatriisessa käytössä olevien lääkevalmisteiden (esim. sulfonamidien, nitrofurantoiinin, fenytoiinin ja fenobarbitaalin) lisäämistä, ja lääkevalmistekomitea puolsi ehdotusta.

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on liitteessä III.

Kohta 4.6: Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto vastasi sanamuotoa, josta oli päätetty viimeisimmän keskeisen turvallisuusprofiiliin (CSP) PSUR-työnjaon (IE/H/PSUR/0019/002) yhteydessä. Siihen oli tehty QRD-mallin mukaiset lisäykset sekä raskaana olevia ja imettäviä naisia koskevat suositukset.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi hedelmällisyyttä ja imetystä koskevat tekstiehdotukset.

Komitea ei täysin tukenut ehdotusta raskautta koskevasta kappaleesta, sillä se ei vastannut valmisteyhteenvedoa koskevassa ohjeessa esitettyä sanamuotoa. Koska EMLAn käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa, ehdotetaan varovaisempaa sanamuotoa, ja eläintietoihin on viitattava, vaikka ne eivät koskekaan valmisteen levittämistä iholle.

Myyntiluvan haltija toimitti päivitetyn raskautta koskevan tekstin, jossa otettiin huomioon lääkevalmistekomitean suositukset, ja komitea puolsi uutta sanamuotoa.

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on liitteessä III.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa yhdenmukaistettua valmisteyhteenvedon tekstiä, joka vastaa hyväksyttyä keskeistä turvallisuusprofiilia. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman seuraavan sanamuodon:

"EMLalla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, kun käytetään suositeltuja annoksia."

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Myyntiluvan haltijan ehdottama yhdenmukaistettu teksti perustui sanamuotoon, josta oli päätetty viimeisimmän keskeisen turvallisuusprofiilin työnjaon yhteydessä, ja uusimpiin määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin. Yhdenmukaistettu lapsipotilaita koskeva sanamuoto on peräisin Yhdistyneen kuningaskunnan valmisteyhteenvedosta.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi pääosin myyntiluvan haltijan ehdottaman tekstin. Haittavaikutustaulukon kohdassa "*immuunijärjestelmä*" oli kuitenkin yksi epäjohtomukaisuus. Myyntiluvan haltijan luettelossa on harvinaisena haittavaikutuksena "*anafylaktinen reaktio (vakavimmissa tapauksissa anafylaktinen sokki)*". Lääkevalmistekomitea huomautti, että keskeisessä turvallisuusprofiilissa ja saksalaisessa valmisteyhteenvedossa käytetään sen sijaan termiä "*allergiset reaktiot (vakavimmissa tapauksissa anafylaktinen sokki)*". Myyntiluvan haltija katsoi, että termiä "*anafylaktinen reaktio*" ei pidä käyttää "*allergisista reaktioista*", mutta koska nykyisessä MedDRAn luokituksessa (versio 17) ei ole suositeltavaa termiä "*allergisille reaktioille*", käytetään sen sijaan suositeltavaa termiä "*yliherkkyys*". Lääkevalmistekomitea puolsi tätä kantaa.

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksytty sanamuoto on liitteessä III.

Kohta 4.9: Yliannostus

Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto vastasi viimeisimmän keskeisen turvallisuusprofiilin (CSP) sanamuotoa, josta oli päätetty PSUR- työnjaon yhteydessä. Lääkevalmistekomitea puolsi tekstiä ja seuraavan kappaleen lisäämistä:

"On otettava huomioon, että pulssioksimetrin arvot saattavat olla suurempia kuin todellinen happisaturaatio, jos methemoglobiinin osuus on noussut. Siksi methemoglobinemiaa epäiltäessä voi olla hyödyllisempää tarkkailla happisaturaatiota CO-oksimetrian avulla."

Lisäksi kohtaan 4.9 lisättiin seuraava viittaus kohtaan 4.4: "*Kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa hoidetaan antamalla metyleenisineä hitaana laskimonsisäisenä injektiona (ks. myös kohta 4.4)*".

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksytty sanamuoto on liitteessä III.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Kohdan 5.1 sanamuoto perustuu myyntiluvan haltijan CDS-asiakirjaan, mutta sitä on muokattu hieman siten, että teksti on esitetty käyttöaiheittain (iho, sukupuolielinten limakalvot ja säarihaavat).

Tähän kohtaan lisättiin verisuonivastetta sekä laskimopunktion helppoutta ja ihon paksuutta koskevat tiedot lähinnä siksi, että EMLAn vaikutuksesta laskimopunktion tekniseen toteuttamiseen on ollut paljon epäselvyyttä. Näissä tiedoissa selitetään dynaamisten vaikutusten ajoitusta ja kerrotaan, miten terveydenhoidon ammattilaiset voivat helpottaa toimenpiteitä.

Lapsipotilaiden osalta lääkevalmistekomitea hyväksyi lisättäväksi kappaleen, jossa kuvataan EMLAn yhteisvaikutuksia rokotteiden kanssa. Lääkevalmistekomitea suositteli myös, että yksityiskohtaisia lapsipotilaita koskevia tutkimuskuvauksia lyhennettäisiin, jotta voitaisiin antaa kattavampi yleiskuva asiaan kuuluvasta pediatriasesta tutkimusohjelmasta ja asiaan liittyvistä pediatriasista ominaisuuksista. Koska EMLAa käytetään ohjeiden vastaisesti lasten ympärileikkauksissa, sovittiin SE/W/008/pdWS/001:n maininnasta, jonka mukaan saatavissa olevat pediatriiset tiedot eivät osoita riittävää tehoa ympärileikkauksessa.

Myyntiluvan haltija ehdotti uutta kattavaa katsausta, joka sisälsi maininnan ympärileikkauksista, ja lääkevalmistekomitea puolsi ehdotusta pienten korjausten jälkeen.

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on liitteessä III.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Kohdan 5.2 sanamuoto perustuu myyntiluvan haltijan CDS-asiakirjaan, mutta sitä on muokattu hieman. Tähän kohtaan ehdotettiin uutta alaotsikon alla olevaa kappaletta toistuvasta käytöstä säärihaavoissa; sitä ei ollut CDS-asiakirjassa. Asiaa käsiteltiin PSUR-työnjaon yhteydessä, ja kyseinen kappale päätettiin lisätä tähän kohtaan. Lisäksi lisättiin johdantokappale, jossa kuvaillaan lidokaiinin ja prilokaiinin jakautumisen ja plasmapitoisuuksien eroja sekä imeytymisnopeuden vaikutusta metaboliaan ja eliminaatioon. Useissa kansallisissa valmisteyhteenvedoissa oli lause, jossa kuvailtiin ylintä pitoisuutta plasmassa ja paikallispuudutteen toksisuuden aiheuttamia oireita, ja sen lisäämistä ehdotettiin viitekehukseksi ilmoitetuille pitoisuusalueille. Lääkevalmistekomitea piti kaikkia näitä muutoksia tärkeinä ja puolsi niitä.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotuksen siitä, että enimmäisannosta tai hoidettavan alueen enimmäiskokoa ei ilmoiteta kohdassa 4.2, mutta ehdotti saatavissa olevien tietojen esittämistä lyhyesti kohdassa 5.2, sillä niistä voi olla apua lääkkeen määrääjälle. Seuraava teksti hyväksyttiin: *"Kun aikuisten osaihonsiirteitä koskevissa tutkimuksissa vaikutusaika oli enintään 7 tuntia 40 minuuttia reidessä tai olkavarressa enintään 1 500 cm²:n suuruisella alueella, lidokaiinin enimmäispitoisuus plasmassa oli alle 1,1 µg/ml ja prilokaiinin alle 0,2 µg/ml."*

Lapsipotilaiden osalta myyntiluvan haltija esitti tekstiä, jossa annetaan lidokaiinin ja prilokaiinin pitoisuudet plasmassa ikäryhmittäin, mukaan lukien käytetty voidemäärä ja voiteen vaikutusaika iholla. Lääkevalmistekomitea päätti, että tiedot lisätään taulukkomuodossa, joka selkeyttää tietoja ja helpottaa niiden lukemista.

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on liitteessä III.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kohdan 5.3 sanamuoto perustuu myyntiluvan haltijan CDS-asiakirjaan lukuun ottamatta termin "mutageeninen" vaihtamista termiin "genotoksinen" ja hedelmällisyystietojen lisäämistä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotetun sanamuodon pääosin pienten muutosten jälkeen.

Valmisteyhteenvedon tämän kohdan lopullinen hyväksyty sanamuoto on liitteessä III.

Myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste

Myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste tarkastettiin ja mukautettiin vastaamaan hyväksyttyä yhdenmukaistettua valmisteyhteenvedoa edellä kuvatulla tavalla. Ne on esitetty liitteessä III.

Perusteet myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea käsitteli lausuntopyyntöä direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesti.
- Komitea käsitteli EMLAn ja valmisteen muiden kauppanimien käyttöaiheissa, annostuksessa ja antotavassa sekä valmisteyhteenvedon muissa kohdissa havaittuja eroja.
- Komitea tarkasteli myyntiluvan haltijan tuotetietojen ehdotetun yhdenmukaistamisen tueksi toimittamia kliinisiä tutkimuksia, markkinoille tulon jälkeisiä tietoja ja julkaistua kirjallisuutta.
- Komitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistämistä.

Lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntilupien ehtojen muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkkinat ja pakkausseloste esitetään EMLAa ja valmisteen muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.