

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

**Résumé général de l'évaluation scientifique de la crème EMLA et noms associés** (voir annexe I)

EMLA est une association médicamenteuse fixe constituée d'une émulsion huile/eau et d'un mélange eutectique de lidocaïne et de prilocaïne en quantités égales (en poids) comprenant 2,5 % de chaque principe actif. Les principes actifs sont tous deux des anesthésiques locaux de type amide forts d'une longue expérience clinique. La crème EMLA induit une anesthésie cutanée qui repose sur la libération de lidocaïne et de prilocaïne dans les couches épidermique et dermique de la peau et à proximité immédiate des récepteurs nociceptifs et des terminaisons nerveuses du derme. La lidocaïne et la prilocaïne stabilisent la membrane neuronale en bloquant les flux ioniques nécessaires à l'initiation et à la conduction des influx, produisant ainsi une anesthésie locale.

EMLA a été approuvé pour la première fois en Suède en 1984 et est actuellement approuvé au niveau national dans 22 pays de l'Espace économique européen (EEE): Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Irlande, Italie, Lettonie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Royaume-Uni, Suède, et aussi Islande et Norvège.

Suite à la mise en œuvre des conclusions de la procédure de partage des tâches relatives aux études pédiatriques SE/W/008/pdWS/001 [article 45 du règlement (CE) n° 1901/2006], plusieurs divergences entre les résumés des caractéristiques du produit (RCP) relatifs à ce produit, en l'occurrence dans les rubriques 4.1 et 4.2 et les rubriques respectives de la notice ont été identifiées. Dans ces conditions, l'Allemagne (BfArM) a officiellement saisi le CHMP de l'EMA (par l'intermédiaire de son secrétariat) au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE, afin de résoudre les divergences entre les informations sur le produit autorisées au niveau national et d'harmoniser ainsi ses informations divergentes sur le produit dans l'ensemble de l'UE.

Le CHMP a adressé une liste de questions au titulaire de l'AMM, indiquant les rubriques du RCP qui présentent des divergences. L'harmonisation du RCP a pris en compte toutes les lignes directrices thérapeutiques et réglementaires pertinentes dans l'UE. La proposition présentée par le titulaire de l'AMM a intégré les informations scientifiques les plus récentes en se basant sur la fiche technique (CDS, *Core Data Sheet*), la formulation convenue du profil de sécurité principal (CSP, *Core Safety Profile*) issue de la dernière procédure de partage des tâches (IE/H/PSUR/0019/002) relatives aux rapports périodiques de sécurité (PSUR) et des résultats de la procédure de partage des tâches relatives aux études pédiatriques (SE/W/008/pdWS/001).

Les principaux points examinés en vue de l'harmonisation des différentes rubriques du RCP sont résumés ci-après.

### **Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques**

#### Anesthésie topique de la peau

- *Adultes*

L'indication «*anesthésie topique de la peau*» est approuvée dans tous les pays où EMLA détient une autorisation de mise sur le marché. Il existe des différences linguistiques entre les pays, telles que «*anesthésie locale*», «*analgésie topique*» et «*anesthésie topique*». Dans la plupart des pays, les indications «*insertion d'une aiguille, par ex. lors de l'installation d'un cathéter intraveineux ou lors d'un prélèvement sanguin*» et «*intervention chirurgicale superficielle*» sont utilisées.

Le CHMP a estimé l'«*anesthésie topique*» comme étant la description optimale. L'efficacité dans les indications d'application sur une peau intacte telles que l'«*insertion d'une aiguille*» et une «*intervention chirurgicale superficielle*» a été démontrée dans de nombreuses études cliniques et est jugée acceptable.

- *Population pédiatrique*

Suite à la procédure de partage des tâches relatives aux études pédiatriques SE/W/008/pdWS/001, l'utilisation d'EMLA pour l'«*anesthésie topique de la peau*» chez les patients pédiatriques a été mise en œuvre au niveau national dans la majorité des États membres.

Le CHMP a relevé qu'il existe plusieurs données cliniques étayant l'inclusion de l'«*anesthésie topique de la peau liée à l'insertion d'une aiguille, par ex. lors de la pose d'un cathéter intraveineux ou lors d'un prélèvement sanguin ou à des interventions chirurgicales superficielles*» auprès de la population pédiatrique. L'efficacité et la sécurité dans les indications d'application sur une peau intacte telles que la ponction veineuse et la vaccination ont été démontrées dans de nombreuses études cliniques chez l'enfant et ont été jugées acceptables.

Dans la majorité des pays, les fourchettes d'âge suivantes sont approuvées: les nouveau-nés âgés de 0 à 2 mois, les nourrissons âgés de 3 à 11 mois et les enfants âgés de 1 à 11 ans. Concernant les adolescents âgés de 12 ans ou plus, aucune formulation n'a précédemment été incluse dans le RCP, à l'exception de deux pays. Le CHMP a reconnu que l'utilisation chez l'adolescent est étayée spécifiquement par des études cliniques qui démontrent la similitude de l'épaisseur du stratum corneum (la barrière limitant l'absorption percutanée) chez l'adulte et l'adolescent.

La formulation finale convenue pour l'indication «*anesthésie topique de la peau*» était la suivante:

*«anesthésie topique de la peau liée  
- à l'insertion d'une aiguille, par ex. lors de la pose d'un cathéter intraveineux ou lors d'un prélèvement sanguin  
- à des interventions chirurgicales superficielles  
chez l'adulte et auprès de la population pédiatrique.»*

#### Anesthésie topique de la muqueuse génitale

Il existe des différences linguistiques entre les textes nationaux mais le CHMP a considéré l'«*anesthésie topique de la muqueuse génitale*» comme étant la meilleure description.

Le CHMP a estimé que l'efficacité dans les indications d'application sur la muqueuse génitale telles qu'une application avant une intervention chirurgicale superficielle ou une anesthésie par infiltration chez l'adulte a été démontrée dans plusieurs études cliniques.

L'utilisation spécifiée sur la muqueuse génitale chez l'adolescent est incluse dans le RCP de deux pays. Il existe un besoin clinique concernant l'utilisation d'EMLA comme anesthésique topique de la muqueuse génitale au sein de cette population.

Le CHMP a convenu d'harmoniser l'indication d'application sur la muqueuse génitale pour inclure l'utilisation chez l'adolescent. Le comité a également noté que les données d'efficacité chez l'adulte pour cette indication peuvent être extrapolées aux adolescents. De plus, aucun problème de sécurité n'a été identifié au sein de la population âgée de moins de 12 ans utilisant EMLA sur la muqueuse génitale et selon une posologie appropriée. La formulation finale convenue était la suivante:

*«anesthésie topique de la muqueuse génitale, par ex. avant une intervention chirurgicale superficielle ou une anesthésie par infiltration chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans ou plus.»*

#### Anesthésie topique des ulcères de jambe

L'efficacité d'EMLA dans le débridement mécanique (chirurgical) des ulcères de jambe a été démontrée dans plusieurs études cliniques. En conséquence, le CHMP a approuvé la proposition du titulaire de l'AMM pour cette indication, en y ajoutant la population concernée (c'est-à-dire uniquement les adultes). Ainsi, la formulation convenue était la suivante: «*anesthésie topique des ulcères de jambe pour faciliter le nettoyage/débridement mécanique chez l'adulte uniquement.*»

## **Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration**

### *Adultes et adolescents*

Les informations harmonisées sur la posologie et la durée d'application ont été présentées par le titulaire de l'AMM pour chaque indication (c'est-à-dire peau, muqueuse génitale, ulcères de jambe) et pour chaque intervention connexe sous la forme d'un tableau.

### Peau

- *Interventions mineures, par ex. insertion d'une aiguille et traitement chirurgical de lésions localisées*

Il existait des divergences concernant la formulation utilisée dans certains pays (par ex. blessures ou lésions et interventions chirurgicales superficielles, anomalies mineures), mais le CHMP a approuvé la formulation ci-dessus car elle était en cohérence avec celle approuvée dans la plupart des pays. La posologie et la durée d'application convenues étaient «*2 g (environ la moitié d'un tube de 5 g) ou environ 1,5 g/10 cm<sup>2</sup> pendant 1 à 5 heures*». Cette posologie était précédemment approuvée et étayée par le programme d'études cliniques. La justification clinique de la posologie chez l'adolescent faisant référence à la similitude de l'épaisseur du stratum corneum (la barrière limitant l'absorption percutanée) chez l'adulte et l'adolescent a été jugée acceptable par le CHMP.

- *Interventions dermatologiques sur peau fraîchement rasée de surfaces plus grandes, par ex. épilation au laser (auto-application par le patient).*

La formulation proposée pour une utilisation sur peau fraîchement rasée de surfaces plus grandes ainsi que la posologie proposée ont été précédemment approuvées et sont conformes au CSP accepté en 2012. La formulation a été modifiée pour plus de clarté afin d'inclure «auto-application par le patient».

- *Interventions dermatologiques sur de plus grandes surfaces en milieu hospitalier, par ex. greffe de peau mince*

La proposition du titulaire de l'AMM a été approuvée par le CHMP car elle était en cohérence avec la formulation approuvée dans la majorité des pays. La posologie «*environ 1,5 à 2 g/10 cm<sup>2</sup> pendant 2 à 5 heures*» a été précédemment approuvée et est conforme au CSP accepté en 2012. Aucune dose maximale ou surface maximale à traiter n'a été spécifiée dans la proposition de texte harmonisé. Le CHMP a noté que d'après les données disponibles, aucune surface maximale à traiter ne peut être établie mais a accepté d'introduire brièvement les informations disponibles dans la rubrique 5.2 car elles peuvent être utiles au prescripteur.

- *Peau des organes génitaux masculins et féminins- avant l'injection d'anesthésiques locaux*

La proposition du titulaire de l'AMM a été approuvée par le CHMP car elle était en cohérence avec la formulation approuvée dans la majorité des pays. La posologie a été précédemment approuvée et est conforme au CSP accepté en 2012. Le CHMP a accepté la durée d'application de 15 minutes pour les organes génitaux masculins compte tenu du fait que la peau fine des organes génitaux masculins permet une absorption plus rapide. Concernant la peau des organes génitaux féminins, une note de bas de page a été ajoutée, indiquant que l'application d'EMLA seul pendant 60 ou 90 minutes ne permet pas une anesthésie suffisante pour la thermocautérisation ou la diathermie des verrues génitales.

### Muqueuse génitale

La formulation harmonisée proposée par le titulaire de l'AMM pour les deux interventions, c'est-à-dire «traitement chirurgical de lésions localisées, par ex. ablation de verrues génitales (condylomes acuminés) et avant l'injection d'anesthésiques locaux» et «avant curetage cervical» a été jugée

acceptable par le CHMP du fait qu'elle correspondait à celle approuvée dans la majorité des pays. De plus, l'efficacité dans les indications d'application sur la muqueuse génitale telles qu'une application avant une intervention chirurgicale superficielle ou une anesthésie par infiltration a été démontrée dans de nombreuses études cliniques. La posologie et la durée d'application proposées pour chacune des interventions ci-dessus ont également été approuvées et étaient conformes à la formulation approuvée dans la plupart des pays.

### Ulcères de jambe

- Nettoyage/débridement mécanique

La formulation «*nettoyage/débridement mécanique*» est cohérente avec celle approuvée dans la majorité des pays. La dose et la durée d'application proposées ont été précédemment approuvées et bien établies.

### *Population pédiatrique*

En ce qui concerne la posologie et la durée d'application chez les patients pédiatriques, les informations ont été présentées par le titulaire de l'AMM pour chaque groupe d'âge et pour chaque intervention associée sous la forme d'un tableau.

La posologie utilisée pour des interventions mineures comme l'insertion d'une aiguille et le traitement chirurgical de lésions localisées auprès de la population pédiatrique a été précédemment harmonisée dans la plupart des pays. Cependant, il existait des divergences dans les RCP nationaux concernant le groupe de patients les plus jeunes, et la présence d'un intervalle minimal entre les administrations.

En règle générale, la posologie pédiatrique proposée a été jugée acceptable par le CHMP, à l'exception de la fréquence d'administration de la dose chez les sujets âgés de 0 à 3 mois. Selon le CHMP, ce groupe d'âge ne doit recevoir qu'une seule dose en 24 heures et par conséquent, le CHMP a estimé qu'une restriction à cet égard doit être introduite dans cette rubrique du RCP. Une restriction similaire (avec notifications d'opposition) pour les enfants âgés de 3 mois et plus a également été jugée nécessaire. En conséquence, la formulation finale convenue était: «*Chez les nouveau-nés à terme et les nourrissons âgés de moins de 3 mois, une seule dose doit être appliquée par période de 24 heures. Pour les enfants âgés de 3 mois et plus, 2 doses au plus, séparées d'au moins 12 heures, peuvent être administrées dans un laps de 24 heures, voir les rubriques 4.4 et 4.8.*»

Le CHMP a également estimé que, de même que pour les doses recommandées chez l'adulte et l'adolescent pour l'utilisation sur la peau génitale, les informations concernant la recommandation de ne pas utiliser EMLA sur la peau génitale chez l'enfant doit être introduite dans cette rubrique. La formulation convenue était: «*La sécurité et l'efficacité d'EMLA lors d'une utilisation sur la peau génitale et la muqueuse génitale n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans. Les données pédiatriques disponibles ne démontrent pas une efficacité adéquate pour la circoncision.*»

Enfin, les fourchettes d'âge ont été modifiées conformément à la note explicative relative à l'étude clinique des produits médicaux au sein de la population pédiatrique - CPMP/ICH/2711/99 et afin de tenir compte du degré de maturité de la NADH réductase chez les patients pédiatriques.

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

### **Rubrique 4.3 – Contre-indications**

La contre-indication proposée par le titulaire de l'AMM et approuvée par le CHMP était la suivante: «*hypersensibilité à la lidocaïne et/ou à la prilocaïne ou aux anesthésiques locaux de type amide ou*

à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.». Cette formulation était conforme à la formulation du CSP de la dernière procédure de partage des tâches.

#### **Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le titulaire de l'AMM a émis une proposition conforme à la formulation du CSP de la dernière procédure de partage des tâches. De plus, les informations relatives à l'oxymétrie de pouls et aux antidotes au déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ont été acceptées.

La formulation proposée pour d'autres mises en garde et précautions (par ex. application sur les plaies ouvertes, dermatite atopique, application à proximité de l'œil ou d'une membrane tympanique altérée) a été jugée acceptable par le CHMP.

Le CHMP a demandé l'inclusion d'une mise en garde pour la population pédiatrique en ce qui concerne le nombre maximal de doses en 24 heures. La formulation suivante a été convenue: *«Chez les nouveau-nés/nourrissons de moins de 3 mois, une augmentation transitoire des taux de méthémoglobine, dépourvue de signification clinique, jusqu'à 12 heures après application d'EMLA conformément à la posologie recommandée a été couramment observée. Si la dose recommandée est dépassée, les effets indésirables systémiques induits par la méthémoglobinémie doivent être surveillés chez le patient (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).»*

Le CHMP a consenti à inclure la note sur les «prélèvements au talon» dans la rubrique 4.4 conformément au CSP accepté à compter du 24 septembre 2012. La formulation finale est comme suit: *«les études n'ont pas permis de démontrer l'efficacité d'EMLA lors de prélèvements au talon chez le nouveau-né».*

Enfin, le CHMP a estimé que la recommandation de ne pas utiliser EMLA sur la peau génitale chez l'enfant doit être introduite dans la rubrique 4.4 et conformément à la formulation mentionnée à la rubrique 4.2.

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

#### **Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le titulaire de l'AMM a émis une proposition conforme à la formulation du RCP convenue (IE/H/PSUR/0019/002) qui, en général, a été jugée acceptable par le CHMP. Cependant, le comité a signalé que, tel que le prévoit la ligne directrice relative au RCP, cette rubrique doit être présentée le plus simplement possible pour mettre en évidence les interactions et conduire à une recommandation pratique d'utilisation du médicament.

La proposition du titulaire de l'AMM comprenait les résultats d'une seule étude sur la population pédiatrique mais le CHMP a indiqué que les informations relatives à la population pédiatrique ne doivent pas consister en des données d'une seule étude. La mention *«des études d'interaction spécifique chez l'enfant n'ont pas été réalisées. Les interactions seront probablement comparables à la population adulte»* est préférée.

Par ailleurs, il a été recommandé d'inclure dans cette rubrique une liste des médicaments les plus couramment utilisés de façon concomitante pertinents pour la population à laquelle ils sont prescrits, en indiquant également clairement que cette liste n'est pas exhaustive. Le titulaire de l'AMM a proposé d'inclure les médicaments les plus couramment utilisés dans la pratique pédiatrique (par ex. les sulfonamides, la nitrofurantoïne, la phénytoïne, le phénobarbital), ce qui a été approuvé par le CHMP.

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

#### **Rubrique 4.6 – Fertilité, grossesse et allaitement**

La formulation proposée par le titulaire de l'AMM était la formulation du RCP convenue issue de la dernière procédure de partage des tâches (IE/H/PSUR/0019/002) relatives au PSUR, complétée d'ajouts afin d'être conforme au dernier modèle QRD et de fournir une recommandation pour les femmes enceintes et allaitantes.

Le texte proposé pour la fertilité et l'allaitement a été approuvé par le CHMP.

Le CHMP n'a pas complètement approuvé la proposition concernant le paragraphe relatif à la grossesse car elle n'était pas conforme à la formulation donnée dans la ligne directrice relative au RCP. De plus, aucune donnée adéquate n'étant disponible sur l'utilisation d'EMLA chez la femme enceinte, une formulation plus prudente est proposée et les données obtenues chez les animaux - bien qu'elles ne concernent pas l'application cutanée - doivent néanmoins être citées.

Le titulaire de l'AMM a mis à jour le texte concernant la grossesse en tenant compte des commentaires du CHMP et la nouvelle formulation a été approuvée par le comité.

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

#### **Rubrique 4.7 – Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le titulaire de l'AMM a proposé le texte du RCP harmonisé suivant, conformément au CSP accepté. Le CHMP a approuvé la formulation proposée par le titulaire de l'AMM:

*«EMLA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines s'il est utilisé aux doses recommandées».*

#### **Rubrique 4.8 – Effets indésirables**

La formulation du CSP issue de la dernière procédure de partage des tâches ainsi que des récents PSUR a servi de base au texte harmonisé proposé par le titulaire de l'AMM. La formulation harmonisée pour la population pédiatrique a été tirée du RCP du Royaume-Uni.

Le CHMP était généralement en accord avec le texte proposé par le titulaire de l'AMM. Toutefois, le tableau des effets indésirables présentait une divergence dans la rubrique «*troubles du système immunitaire*». Le titulaire de l'AMM a mentionné comme effet indésirable rare la «*réaction anaphylactique (dans les cas les plus graves de choc anaphylactique)*». Le CHMP a fait remarquer que dans le CSP et dans le RCP de l'Allemagne, il est mentionné à la place «*réactions allergiques (dans les cas les plus graves de choc anaphylactique)*». Le titulaire de l'AMM a convenu que le terme «*réaction anaphylactique*» ne doit pas être utilisé pour les réactions allergiques. Cependant, en l'absence de terme préféré pour «*réactions allergiques*» dans la terminologie MedDRA actuelle (version 17) le terme préféré «*hypersensibilité*» sera utilisé à la place. Ce point a été approuvé par le CHMP.

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

#### **Rubrique 4.9 – Surdosage**

La formulation proposée par le titulaire de l'AMM était la formulation du RCP convenue issue de la dernière procédure de partage des tâches relatives au PSUR. Ce texte a été approuvé par le CHMP avec l'ajout du paragraphe ci-dessous.

*«Il convient de prendre en considération le fait que les valeurs de l'oxymètre de pouls peuvent surestimer la saturation réelle en oxygène en cas d'augmentation du taux de méthémoglobine. Par conséquent, lorsqu'une méthémoglobinémie est suspectée, il peut s'avérer plus utile de contrôler la saturation en oxygène par co-oximétrie».*

Un renvoi à la rubrique 4.4 a également été ajouté dans la rubrique 4.9: *«Une méthémoglobinémie cliniquement importante doit être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène (voir également rubrique 4.4)».*

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

### **Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques**

La formulation employée dans la rubrique 5.1 est basée sur la fiche technique (CDS, Core Data Sheet) du titulaire de l'AMM assortie de modifications mineures pour présenter le texte par indication respective (c'est-à-dire peau, muqueuse génitale, ulcères de jambe).

Les données relatives à la réponse vasculaire et à la facilité de ponction veineuse en fonction de l'épaisseur de la peau ont été incluses dans cette rubrique essentiellement pour répondre aux fréquentes questions quant à l'effet d'EMLA sur la performance technique des ponctions vasculaires. Ces informations expliquent la durée des effets dynamiques et la façon dont les professionnels de santé peuvent s'adapter pour faciliter les interventions.

Pour la population pédiatrique, le CHMP a consenti à inclure le paragraphe décrivant l'interaction d'EMLA avec les vaccins. Le CHMP a également recommandé de raccourcir les descriptions détaillées des études pour la population pédiatrique afin de donner un aperçu plus complet du programme d'études pédiatriques et des caractéristiques pédiatriques concernés. En outre, du fait de l'utilisation hors RCP d'EMLA dans les interventions pédiatriques de circoncision, il a été convenu d'introduire la mention issue de SE/W/008/pdWS/001 que les données pédiatriques disponibles ne démontrent pas une efficacité adéquate pour des interventions de circoncision.

Globalement, le titulaire de l'AMM a proposé un nouvel aperçu complet comprenant la mention relative aux interventions de circoncision qui a été approuvée par le CHMP avec des modifications mineures.

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

### **Rubrique 5.2 – Propriétés pharmacocinétiques**

La formulation employée dans la rubrique 5.2 est basée sur la CDS du titulaire de l'AMM avec des modifications. Une sous-rubrique supplémentaire sur les applications répétées dans le cas d'ulcère de jambe a été proposée par comparaison avec la CDS; cette proposition a été examinée lors de la procédure de partage des tâches relatives au PSUR et son inclusion dans cette rubrique a été acceptée. Un paragraphe introductif décrivant les différences de distribution et de concentrations plasmatiques qui en découlent entre la lidocaïne et la prilocaïne, et une description de l'effet du taux de métabolisme et d'élimination dépendant de l'absorption a également été ajouté. Une phrase supplémentaire décrivant la concentration plasmatique seuil pour les symptômes de toxicité des anesthésiques locaux était présente dans plusieurs RCP nationaux, et il a été proposé de l'inclure également pour replacer les gammes de concentrations dans leur contexte. Toutes ces modifications ont été jugées pertinentes par le CHMP et ont été approuvées.

Le CHMP a convenu de ne pas inclure la dose maximale ou la surface maximale à traiter dans la rubrique 4.2 mais a proposé d'introduire brièvement les informations disponibles dans la rubrique 5.2 car elles peuvent être utiles au prescripteur. Le texte suivant a été convenu: *«Dans les études relatives à une greffe de peau mince chez l'adulte, une application pendant 7 heures 40 minutes au*

*plus sur la cuisse ou sur la partie supérieure du bras sur une surface allant jusqu'à 1 500 cm<sup>2</sup> a conduit à des concentrations plasmatiques maximales ne dépassant pas 1,1 µg/ml de lidocaïne et 0,2 µg/ml de prilocaïne.»*

Pour la population pédiatrique, le titulaire de l'AMM a proposé un texte indiquant les concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne par groupe d'âge en fonction de la quantité de crème appliquée et de la durée d'application de la crème sur la peau. Le CHMP a consenti à introduire ces informations sous la forme d'un tableau, qui permet une représentation plus claire et une lecture plus aisée.

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

### **Rubrique 5.3 – Données de sécurité préclinique**

La formulation employée dans la rubrique 5.3 est basée sur la CDS du titulaire de l'AMM, à l'exception du remplacement du terme «mutagène» par «génotoxique» et l'ajout de données de fertilité. En règle générale, le CHMP a accepté la formulation proposée, assortie de modifications mineures.

La formulation finale convenue pour cette rubrique du RCP figure à l'annexe III.

### **Étiquetage et notice**

L'étiquetage et la notice ont été révisés et mis en conformité avec le RCP harmonisé adopté, comme indiqué précédemment et repris dans l'annexe III.

### ***Motifs de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché***

Considérant que:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a analysé les divergences identifiées pour EMLA et noms associés concernant les rubriques «Indications thérapeutiques» et «Posologie et mode d'administration» ainsi que dans les autres rubriques du RCP;
- le comité a examiné les données présentées par le titulaire de l'AMM, issues des études cliniques, les données post-commercialisation et la littérature publiée, justifiant l'harmonisation proposée des informations sur le produit;
- le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour EMLA et noms associés (voir annexe I).