

Prilog II.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Ukupni sažetak znanstvene procjene EMLA kreme i pridruženih naziva (vidjeti Prilog I.)

EMLA je fiksna kombinacija emulzije ulje/voda i eutektičke smjese lidokaina i prilokaina u jednakim količinama (po težini) s 2,5% svake uključene tvari. Djelatne tvari su oba lokalna anestetika amidnog tipa s dugotrajnim kliničkim iskustvom. EMLA pruža dermalnu anesteziju kroz oslobađanje lidokaina i prilokaina iz kreme u epidermalne i dermalne slojeve kože i u blizini dermalnih receptora za bol i živčanih završetaka. Lidokain i prilokain stabiliziraju neuronske membrane inhibicijom protoka iona koji su potrebni za početak i provođenje impulsa i tako proizvode lokalnu anesteziju.

EMLA je prvo odobrena u Švedskoj 1984. godine te je trenutačno odobrena nacionalnim postupkom u 22 države Europskog gospodarskog područja (EGP): U Austriji, Belgiji, Cipru, Češkoj Republici, Danskoj, Finskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Grčkoj, Irskoj, Italiji, Latviji, Luksemburgu, Malti, Nizozemskoj, Poljskoj, Portugalu, Španjolskoj, Švedskoj i Ujedinjenoj Kraljevini te također na Islandu i u Norveškoj.

Rezultat je provedbe ishod pedijatrijskog radnog postupka S/W/008/pdWS/001 (Članak 45. Uredbe (EZ) br. 1901/2006) određeno je nekoliko razlika između sažetaka opisa svojstava proizvoda (SmPCs) ovog lijeka, naime u odjeljcima 4.1. i 4.2. odnosno određenim odjeljcima Upute o lijeku (PL). U tom pogledu, Njemačka (BfArM) je obavijestila Tajništvo CHMP-a/EMA-e o službenoj arbitraži u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se riješile razlike između nacionalno odobrenih informacija o lijeku (PI-eva) i tako uskladile različite informacije o lijeku diljem EU-a.

CHMP je uputio niz pitanja nositelju odobrenja, ističući dijelove Sažetka opisa svojstava u kojima postoje razlike. Usklađivanjem Sažetka opisa svojstava lijeka razmatrale su se sve relevantne terapijske i regulatorne smjernice u EU. Prijedlog koji prikazuje nositelj odobrenja odražava najnovije znanstvene informacije upotrebom Temeljnih podataka o tvrtki nositelja odobrenja (CDS), Temeljnog sigurnosnog profila (CSP) postupka (IE/H/PSUR/0019/002) i rezultata pedijatrijskog radnog zajedničkog postupka (SE/W/008/pdWS/001).

U nastavku su sažete glavne točke u kojima se raspravlja o usklađivanju različitih dijelova Sažetka opisa svojstava lijeka.

Dio 4.1. – Terapijske indikacije

Topikalna anestezija kože

- *Odrasle osobe*

Indikacija „*topikalna anestezija kože*“ odobrena je u svim državama u kojima je EMLA odobrena. Postoje neke lingvističke razlike između država poput „*lokalna anestezija*“; „*topikalna analgezija*“ i „*topikalna anestezija*“. Većina država uključuje primjere „*umetanje igle, primjerice intravenski kateteri ili uzorkovanje krvi*“ i „*površinski kirurški postupci*“.

CHMP je najboljim opisom smatrao pojam „*topikalna anestezija*“. Djelotvornost u indikacijama na neoštećenju kože poput „*umetanja igle*“ i „*površinski kirurški postupci*“ dokazana je u brojnim kliničkim ispitivanjima i smatra se prihvatljivom.

- *Pedijatrijska populacija*

Nakon zajedničkog radnog pedijatrijskog postupka SE/W/008/pdWS/001, uporaba kreme EMLA u „*topikalnoj anesteziji kože*“ kod pedijatrijskih bolesnika usvojena je na nacionalnoj razini u većini država članica.

CHMP je zabilježio da postoji nekoliko kliničkih podataka koji podupiru uključivanje „*topikalne anestezije kože u vezi s umetanjem igle, primjerice kod stavljanja intravenskih katetera ili uzimanja uzoraka krvi te kod površinskih kirurških postupaka*“ kod pedijatrijske populacije. Djelotvornost i sigurnost u indikacijama na intaktnoj koži poput venepunkcije i cijepjenja dokazana je u brojnim kliničkim ispitivanjima u djece i smatrana je prihvatljivom.

U većini država odobreni su sljedeći dobni rasponi: novorođenčad 0-2 mjeseci, mala djeca 3-11 mjeseci i djeca od 1 do 11 godina. Što se tiče adolescenata u dobi od ≥ 12 godina prethodno nije proveden tekst Sažetka opisa svojstava lijeka uz iznimku dvije države. CHMP se složio da je uporaba kod adolescenata specifično podržana kliničkim ispitivanjima koja pružaju dokaz za sličnost debljine rožnatog sloja (stratum corneum - barijere koja ograničava brzinu perkutane apsorpcije) kod odraslih i adolescenata.

Konačni dogovoreni tekst za indikaciju „*topikalna anestezija kože*“ bio je:

„Topikalna anestezija kože povezana s - umetanjem igle, tj. intravenskim kateterima ili uzorkovanjem krvi - površinskim kirurškim postupcima u odraslih te u pedijatrijskoj populaciji.“

Topikalna anestezija sluznice spolnih organa

Postoje neke lingvističke razlike u nacionalnim tekstovima ali je CHMP smatrao a je „*topikalna anestezija sluznice spolnih organa*“ optimalni opis.

CHMP je smatrao da je djelotvornost u indikacijama sluznice spolnih organa poput primjene koja prethodi površinskim kirurškim postupcima ili infiltracijskoj anesteziji kada se koristi kod odraslih bolesnika dokazana u brojnim kliničkim ispitivanjima.

Specificirana uporaba na sluznici spolnih organa u adolescenata uključena je u Sažetak opisa svojstava dvije države. Postoji klinička potreba za uporabom kreme EMLA kao topikalnog anestetika sluznice spolnih organa u ovoj populaciji.

CHMP je pristao harmonizirati indikaciju za sluznicu spolnih organa kako bi se uključila uporaba kod adolescenata. Odbor je također napomenuo da se podaci o djelotvornosti u odraslih u ovoj indikaciji mogu ekstrapolirati na adolescente. Osim toga, nije bilo moguće identificirati sigurnosne bojazni u populaciji mlađoj od 12 godina koja je koristila kremu EMLA na sluznici spolnih organa pod uvjetom da je preporučena odgovarajuća doza. Konačni dogovoreni tekst bio je:

„Topikalna anestezija sluznice spolnih organa, tj. prije površinskih kirurških postupaka ili infiltracijske anestezije u odraslih i adolescenata ≥ 12 godina.“

Topikalna anestezija ulceracija nogu

Djelotvornost kreme EMLA za mehanički (oštri) debridement ulceracije nogu dokazana je u brojnim kliničkim ispitivanjima. Kao rezultat toga CHMP je preporučio prijedlog nositelja odobrenja za ovu indikaciju uz dodatak povezane populacije (tj. samo odrasli). Stoga je dogovoreni tekst bio „*topikalna anestezija ulceracije nogu kako bi se olakšalo mehaničko čišćenje/debridement samo kod odraslih.*“

Dio 4.2. – Doziranje i način primjene

Odrasli i adolescenti

Usklađene informacije o doziranju i o vremenu primjene prikazao je nositelj odobrenja po indikaciji (primjerice, koža, sluznica spolnih organa, ulceracije na nogama) i po povezanom postupku u tabličnom formatu.

Koža

- *Manji postupci, primjerice umetanje igle i kirurški postupci lokaliziranih lezija*

Postojale su neke razlike u tekstu koji je upotrijebljen u nekim državama (primjerice, ozljede ili rane i površinski kirurški postupci, manje abnormalnosti) ali CHMP se složio oko prethodno spomenutog teksta jer je bio dosljedan s onim odobrenim u većini država. Dogovoreno doziranje i vrijeme primjene bilo je „2 g (približno polovica tube od 5 g) ili pribl. 1,5 g/10 cm² tijekom 1 do 5 sati.“ Ovo doziranje prethodno je odobrio i podržao program kliničkih ispitivanja. Kliničko opravdanje za doziranje u adolescenata koje se odnosi na sličnost debljine rožnatog sloja (barijere koja ograničava brzinu apsorpcije kod perkutane apsorpcije) u odraslih i adolescenata smatrana je prihvatljivom od strane CHMP-a.

- *Dermalni postupci na svježe obrijanoj koži velikih tjelesnih površina, primjerice lasersko uklanjanje dlaka (samoprimjena od strane bolesnika).*

Predloženi tekst za uporabu na svježe obrijanoj koži na velikim površinama tijela kao i predloženo doziranje prethodno su odobreni te su u skladu s CSP-om dogovorenim 2012. godine. Tekst je odobren radi jasnoće kako bi se uključila rečenica „samoprimjena od strane bolesnika“.

- *Dermalni postupci na većim područjima u bolničkom okruženju, primjerice presađivanje odvojene kože*

CHMP je podržao prijedlog nositelja odobrenja jer je bio dosljedan s tekstom u većini država. Doziranje „Pribl. 1,5-2 g/10 cm² tijekom 2-5 sati“ je prethodno odobreno te je u skladu s CSP-om dogovorenim u 2012. godini. U usklađenom predloženom tekstu nisu navedene maksimalna doza i maksimalno područje liječenja. CHMP je napomenuo da se iz dostupnih podataka ne može zaključiti o maksimalnom području koje će se liječiti, ali se složio s kratkim uvodom dostupnih informacija u dio 5.2. jer to može pomoći propisivaču.

- *Koža muških i ženskih spolnih organa - prije injekcije lokalnih anestetika*

CHMP je podržao prijedlog nositelja odobrenja jer je bio dosljedan s tekstom u većini država. Doziranje je prethodno odobreno te je u skladu s CSP-om dogovorenim u 2012. godini. CHMP se složio s 15-minutnom primjenom na muške spolne organe jer koža muških spolnih organa omogućava bržu apsorpciju nego koža na drugim dijelovima tijela. Za kožu ženskih spolnih organa dodana je fusnota koja tvrdi da EMLA primijenjena sama tijekom 60 ili 90 minuta ne osigurava dostatnu anesteziju za termokauterizaciju ili dijatermiju genitalnih bradavica.

Sluznica spolnih organa

Ovaj predloženi usklađeni tekst od nositelja odobrenja za oba postupka, tj. „kirurško liječenje lokaliziranih lezija, primjerice uklanjanja genitalnih bradavica (condylomata acuminata) te primjenu prije injekcije lokalnih anestetika“ te „prije kiretaže cerviksa“ smatrano je prihvatljivim od strane CHM jer je bilo dosljedno s većinom država. Pored toga, djelotvornost u indikacijama sluznice spolnih organa poput primjene prije površinskih kirurških postupaka ili infiltracijske anestezije dokazana je u brojnim kliničkim ispitivanjima. Predloženo doziranje i vrijeme primjene za svakog od prethodno spomenutih postupaka također je preporučeno i bilo je u skladu s odobrenim tekstom u većini država.

Ulceracije na nogama

- *Mehaničko čišćenje/debridement*

Tekst „mehaničko čišćenje/debridement“ dosljedno je s onim odobrenim u većini država. Predložena doza i vrijeme primjene prethodno su odobreni i dobro utvrđeni.

Pedijatrijska populacija

Što se tiče doziranja i vremena primjene za pedijatrijske bolesnike, nositelj je prikazao informacije po dobnoj skupini i po povezanom postupku u tabličnom formatu.

Doziranje koje se koristi za manje postupke poput umetanja igle i kirurške tretmane lokaliziranih lezija u pedijatrijskoj populaciji prethodno je usklađeno u većini zemalja. Međutim, postojale su neke razlike u nacionalnim Sažetcima opisa svojstava lijeka s obzirom na najmlađu dobnu skupinu i prisutnost minimalnog preporučenog intervala doziranja.

Općenito gledano, predloženo doziranje za djecu CHMP je smatrao prihvatljivim osim učestalosti doziranja za populaciju između 0 i 3 mjeseci. Stajalište je CHMP-a da ovu dobnu skupinu treba dozirati jednom u 24 sata te je kao rezultat toga stajalište CHMP-a bilo da ograničenja s tim u vezi treba uvesti u ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka. Također je smatrano da je potrebno slično ograničenje (s upozorenjima) za djecu staru od 3 mjeseca i više. Kao rezultat, konačno dogovoreni tekst bio je sljedeći: *„Kod novorođenčadi i male djece mlađe od 3 mjeseca, potrebno je primijeniti jednu pojedinačnu dozu u svakom razdoblju od 24 sata. Za djecu u dobi od 3 mjeseca i više, mogu se dati najviše 2 doze u razmaku od najmanje 12 sati u bilo kojem razdoblju od 24 sata, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.*

CHMP je također smatrao da slično preporukama o dozi koje su dane za odrasle i adolescente za primjenu na koži genitalija, informacije o nepreporučivanju kreme EMLA na koži spolnih organa djece treba uključiti u ovaj dio. Dogovoreni tekst glasio je: *„Sigurnost i djelotvornost uporabe kreme EMLA na koži i sluznici spolnih organa nisu utvrđene u djece mlađe od 12 godina. Dostupni pedijatrijski podaci ne dokazuju odgovarajuću djelotvornost kod obrezivanja.“*

Naposlijetku su nadopunjeni dobni rasponi u skladu sa Smjernicama o kliničkom ispitivanju lijekova u pedijatrijskoj populaciji - CPMP/ICH/2711/99 te također kako bi odražavali stupanj zrelosti NADH reduktaze kod pedijatrijskih bolesnika.

Konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u prilogu III.

Dio 4.3. – Kontraindikacije

Kontraindikacija predložena od strane nositelja odobrenja te koju je preporučio CHMP bila je *„preosjetljivost na lidokain i/ili prilokain ili lokalne anestetike amidnog tipa ili na bilo koji pomoćni sastojak naveden u dijelu 6.1.“* Tekst je bio u skladu s tekстом posljednjeg radnog, zajedničkog CSP-a.

Dio 4.4. – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nositelj odobrenja sastavio je prijedlog u skladu s tekстом posljednjeg radnog, zajedničkog CSP-a. Osim toga, dogovorena je informacija o pulsnoj oksimetriji i antidotima kod nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Predloženi tekst za druga upozorenja i mjere opreza (primjerice, primjenu na otvorenim ranama, kod atopičkog dermatitisa, primjenu u blizini očiju ili oštećene membrane bubnjica) CHMP smatra prihvatljivim.

CHMP je zahtijevao uključivanje upozorenja za pedijatrijsku populaciju s obzirom na maksimalni broj doza u 24 sata. Dogovoren je sljedeći tekst: *„Kod novorođenčadi/djece mlađe od 3 mjeseci prolazni, klinički beznačajni porast u razinama methemoglobina obično se uočava do 12 sati nakon primjene kreme EMLA unutar preporučenog doziranja. Ako se premaši preporučena doza, bolesnika*

treba nadzirati na sistemske nuspojave koje su sekundarne u odnosu na methemoglobinemiju (vidjeti dijelove, 4.2., 4.8. i 4.9.)."

CHMP je pristao prikazati napomenu o „uzimanju krvi bebama iz pete“ dijelu 4.4. u skladu s dogovorenim CSP-om od 24. rujna 2012. Konačni tekst je „*Ispitivanjima se nije mogla dokazati djelotvornost kreme EMLA kod uzimanja uzoraka krvi iz pete novorođenčadi*“.

Naposljetku je CHMP smatrao da nepreporučivanje uporabe kreme EMLA na koži spolnih organa djece treba uvesti u dio 4.4. kao i da je u skladu s tekstem u dijelu 4.2.

Konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u prilogu III.

Dio 4.5. - Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nositelj odobrenja napravio je prijedlog u skladu s dogovorenim tekstem CSP-a (IE/H/PSUR/0019/002) koji je CHMP općenito smatrao prihvatljivim. Međutim, Odbor je naznačio da prema Smjernicama za Sažetak opisa svojstava lijeka, ovaj dio treba prikazati na najjednostavniji mogući način kako bi se istaknule interakcije koje rezultiraju praktičnom preporukom za primjenu lijeka.

Prijedlog nositelja odobrenja uključivao je rezultate pojedinačnog ispitivanja za pedijatrijsku populaciju ali je CHMP tvrdio da se informacije za pedijatrijsku populaciju ne smiju sastojati od podataka iz pojedinačnog ispitivanja. Izjava poput „*Specifična ispitivanja interakcija u djece nisu provedena*“. Preferira se tekst: *Interakcije će vjerojatno biti slične interakcijama kod odrasle populacije*“.

Osim toga bilo je preporučeno da ovaj dio uključi popis najčešće primjenjivanih lijekova koji su važni za populaciju kojoj su propisani što također čini jasnim činjenicu da ovaj popis nije iscrpan. Nositelj odobrenja predložio je uključivanje lijekova koji se češće koriste u pedijatrijskoj praksi (primjerice, sulfonamidi, nitrofuradantin, fenitoin, fenobarbital) što je preporučeno od strane CHMP-a.

Konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u prilogu III.

Dio 4.6. – Plodnost, trudnoća i dojenje

Tekst koji je predložio nositelj odobrenja bio je onaj dogovoren u CSP-u iz posljednjeg zajedničkog radnog postupka (IE/H/PSUR/0019/002) uz dodatke koji će biti u skladu s posljednjim QRD predloškom te kako bi se osigurala preporuka za trudnice i dojilje.

Tekst predložen za dijelove o plodnosti i dojenju preporučio je CHMP.

CHMP nije u potpunosti podržao prijedlog navedenog odjeljka o trudnoći jer nije bio u skladu s tekstem prikazanim u smjernicama o SmPC-u. Osim toga s obzirom da nema dostupnih odgovarajućih podataka o uporabi kreme EMLA kod trudnica, predložen je pažljiviji tekst i podaci o primjeni na životinjama - iako nisu povezani s dermalnom primjenom - koji se ipak trebaju navesti.

Nositelj odobrenja osigurao je ažurirani tekst za trudnoću uzimajući u obzir komentare CHMP-a i novi tekst koje je preporučio Odbor.

Konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u prilogu III.

Dio 4.7. – Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nositelj odobrenja predložio je sljedeći usklađeni Sažetak opisa svojstava lijeka u skladu s dogovorenim CSP-om. CHMP se složio s tekstom koji je predložen na sljedeći način:

„EMLA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kada se koristi u preporučenim dozama.“

Dio 4.8. – Nuspojave

Tekst CSP-a iz posljednjeg, zajedničkog radnog postupka kao i nedavni PSUR-evi služili su kao temelj za usklađeni tekst koji je predložio nositelj odobrenja. Usklađeni tekst za pedijatrijske bolesnike preuzet je iz britanskog Sažetka opisa svojstava lijeka.

CHMP se općenito složio s tekstom koji je predložio nositelj odobrenja. Međutim tablica nuspojava nije bila usklađena, u dijelu „*poremećaji imunološkog sustava.*“ Nositelj odobrenja je naveo kao rijetki neželjeni učinak „*anafilaktičku reakciju (u najgorim slučajevima anafilaktički šok).*“ CHMP je komentirao da su u CSP-u te u njemačkom Sažetku opisa svojstava lijeka „*alergijske reakcije (u najgorim slučajevima anafilaktički šok)*“ navedene umjesto toga. Nositelj odobrenja složio se da se pojam „*anafilaktička reakcija*“ ne smije koristiti za alergijske reakcije; međutim, s obzirom da ne postoji standardni pojam (PT) za „*alergijske reakcije*“ u trenutačnom sustavu kodiranja MedDRA (verzija 17), umjesto toga će se koristiti standardni pojam „*preosjetljivost*“. To je preporučio CHMP.

Konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u Prilogu III.

Dio 4.9. – Predoziranje

Tekst koji je predložio nositelj odobrenja bio je prihvaćeni tekst iz CSP-a iz posljednjeg zajedničkog, radnog postupka za PSUR. Ovaj tekst preporučio je CHMP uz dodatak odlomka u nastavku.

„Potrebno je uzeti u obzir činjenicu da je moguće da vrijednosti pulsne oksimetrije precijene aktualno zasićenje kisikom u slučaju povišene frakcije methemoglobina; stoga, u slučajevima suspektne methemoglobinemije od pomoći može biti nadzor zasićenja kisikom putem oksimetrije“.

U dio 4.9. dodana je uputa na dio 4.4. kako slijedi: „*Klinički značajnu methemoglobinemiju treba liječiti sporom intravenskom injekcijom metilenskog plavila (vidjeti također dio 4.4.)*“.

Ovaj konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u Prilogu III.

Dio 5.1. – Farmakodinamička svojstva

Tekst u dijelu 5.1. temelji se na Temeljnim podacima tvrtke nositelja odobrenja (CDS) uz neka manja preuređenja trenutnog teksta po odgovarajućoj indikaciji (primjerice koža, sluznica spolnih organa, ulceracije na nogama).

Podaci o vaskularnom odgovoru i olakšavanju venepunkcije uključujući debljinu kože uključeni su u ovo poglavlje uglavnom kako bi dali odgovor na pitanja o učinku EMLA kreme na tehnički učinak punkcija krvnih žila. Ovom se informacijom objašnjava vremenski tijek dinamičkih učinaka i kako se zdravstveni djelatnici mogu prilagoditi kako bi se olakšali postupci.

Za pedijatrijsku populaciju CHMP se složio o uključivanju odjeljka koji opisuje interakciju kreme EMLA s cjepivima. CHMP je također preporučio skraćivanje detaljnih opisa ispitivanja za

pedijatrijsku populaciju kako bi se osigurao iscrpniji pregled relevantnog pedijatrijskog studijskog programa i relevantnih pedijatrijskih značajki. Također, zbog uporabe kreme EMLA u pedijatrijskoj indikaciji obrezivanja koja je van odobrene dogovoreno je da se uvede izjava SE/W/008/pdWS/001 da dostupni pedijatrijski podaci ne dokazuju odgovarajuću djelotvornost tijekom postupaka obrezivanja.

Ukupno gledano, nositelj odobrenja predložio je novi iscrpni pregled uključujući izjavu o postupcima obrezivanja koje je preporučio CHMP uz neke manje izmjene.

Konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u Prilogu III.

Dio 5.2. – Farmakokinetička svojstva

Tekst u dijelu 5.2. temelji se na Temeljnim podacima tvrtke nositelja odobrenja uz neke izmjene. Predloženo je dodatno potpoglavlje o ponovnoj primjeni na ulceracije noge u usporedbi s Temeljnim podacima o tvrtci; o tome se raspravljalo tijekom radnog postupka dijeljenja PSUR-a i dogovoreno je da se to uključi u ovo poglavlje. Također je dodan uvodni odjeljak kojim se opisuju razlike u raspodjeli i naknadnim plazmatskim koncentracijama između lidokaina i prilokaina te opis učinka o apsorpciji ovisnog stupnja metabolizma i eliminacije. Dodatna rečenica koja opisuje vršne plazmatske koncentracije lijeka za simptome lokalne anestetičke toksičnosti prikazana je u nekoliko nacionalnih Sažetaka opisa svojstava lijeka te je također predložena za uključivanje u tekst kako bi se rasponi prijavljenih koncentracija uklopili u kontekst. Sve navedene izmjene CHMP je smatrao relevantnim te ih je usvojio.

CHMP se složio s neuključivanjem maksimalne doze ili maksimalnog područja liječenja u dio 4.2. ali je predložio kratki uvod u dostupne informacije u dijelu 5.2. jer to može pomoći propisivaču.

Dogovoren je sljedeći tekst: *„U ispitivanjima presađivanja razdvojene kože kod odraslih primjena do 7 sati i 40 minuta na bedro ili nadlakticu površine do 1500 cm² rezultirala je u maksimalnim plazmatskim koncentracijama koje ne premašuju 1,1 µg/ml lidokaina i 0,2 µg/ml prilokaina.“*

Za pedijatrijsku populaciju nositelj odobrenja je predložio tekst koji navodi da plazmatske koncentracije lidokaina i prilokaina po dobnoj skupini uključujući primijenjenu količinu kreme i vrijeme primjene kreme na koži. CHMP se složio uvesti ovu informaciju u tabličnom formatu budući da bi se na taj način jasnije prikazale informacije i bile bi čitljivije.

Konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u prilogu III.

Dio 5.3. – Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tekst u dijelu 5.3 temelji se na Temeljnim podacima tvrtke nositelja odobrenja osim promjene iz „mutageno“ u „genotoksično“ i dodavanja podataka o plodnosti. Općenito, CHMP se složio s predloženim tekstom uz neke manje izmjene.

Konačni dogovoreni tekst za ovaj dio Sažetka opisa svojstava lijeka može se naći u Prilogu III.

Označavanje i Uputa o lijeku

Označavanje i Uputa o lijeku revidirani su i usklađeni s usvojenim usklađenim Sažetkom opisa svojstava lijeka prema prethodno navedenoj raspravi i opisu u Prilogu III.

Temelji za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

S obzirom na navedeno

- Odbor je razmatrao upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmatrao identificirane razlike za lijek EMLA i pridružene nazive s obzirom na terapijske indikacije, doziranje i način primjene kao i preostale dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka.
- Odbor je pregledao podatke predane od strane nositelja odobrenja u kliničkim ispitivanjima, nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene literature koja opravdava predloženo usklađivanje informacija o proizvodu
- Odbor se složio s usklađivanjem Sažetka opisa svojstava lijeka, označivanjem i uputama o lijeku koji je predložio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

CHMP je preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za koje su Sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku prikazani u Dodatku III. za EMLA i pridružene nazive (vidjeti Prilog I.).