

## **Anness II**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fuq is-Suq**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' EMLA krema u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

EMLA huwa prodott b'kombinazzjoni fissa li jikkonsisti f'emulsjoni ta' żejt/ilma u taħlita ewtettika ta' lidocaine u prilocaine fi kwantitajiet indaqs (skont il-piż) bi 2.5 % ta' kull sustanza attiva inkluża. Is-sustanzi attivi huma t-tnejn anestetici lokali tat-tip amidju b'esperjenza klinika fit-tul. EMLA jipprovdi anestesija għall-ġilda permezz tar-rilaxx ta' lidocaine u prilocaine mill-krema fis-saffi epidermali u dermali tal-ġilda u qrib ir-riċetturi tal-uġigħ dermali u t-truf tan-nervituri. Lidocaine u prilocaine jistabbilizzaw il-membrani newronali billi jinibixxu l-flussi joniċi meħtieġa għall-inizjazzjoni u l-konduzzjoni tal-impulsi, biex b'hekk jipproduċu l-anestesija lokali.

EMLA kien approvat għall-ewwel darba fl-Isvezja fl-1984 u fil-preżent huwa approvat fil-livell nazzjonali fi 22 pajjiż taż-Żona Ekonomika Ewropea (ŻEE): l-Awstrija, il-Belġju, Ċipru, ir-Repubblika Ċeka, id-Danimarka, il-Finlandja, Franza, il-Ġermanja, il-Greċja, l-Irlanda, l-Italja, il-Latvja, il-Lussemburgu, Malta, il-Pajjiżi l-Baxxi, il-Polonja, il-Portugall, Spanja, l-Isvezja u r-Renju Unit u anki fl-Islanda u n-Norveġja.

B'riżultat tal-implimentazzjoni tal-eżitu tal-proċedura ta' kondivizzjoni tal-ħidma pedjatrika SE/W/008/pdWS/001 (l-Artikolu 45 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006) ġew identifikati bosta divergenzi bejn is-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPCs) ta' dan il-prodott, jiġifieri s-sezzjonijiet 4.1 u 4.2 u s-sezzjonijiet rispettivi tal-fuljett ta' tagħrif (PL). Fid-dawl ta' dan, il-Ġermanja (BfArM) innotifikat lis-Segretarjat tas-CHMP/EMA dwar referenza ufficjali taħt l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jiġu solvuti d-divergenzi fost l-Infurmazzjoni dwar il-Prodott awtorizzata fil-livell nazzjonali (PIs) u b'hekk tarmonizza l-PIs diverġenti madwar l-UE.

Is-CHMP indirizza lista ta' mistoqsijiet lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fuq is-Suq (MAH), fejn indika s-sezzjonijiet tal-SmPC tal-prodott fejn jeżistu divergenzi. L-armonizzazzjoni tal-SmPC kienet tikkunsidra l-linji gwida terapewtiċi u regolatorji kollha rilevanti fl-UE. Il-proposta ppreżentata mill-MAH kienet tirrifletti l-aħħar infurmazzjoni xjentifika waqt li uża bħala bażi d-Dokument ta' Dejta Ewlenija (CDS) tal-MAH, il-Profil tas-Sigurtà Ewleni (SP) il-kliem maqbul mill-aħħar proċedura ta' kondivizzjoni tal-ħidma tal-PSUR (IE/H/PSUR/0019/002) u r-riżultat tal-proċedura ta' kondivizzjoni tal-ħidma pedjatrika (SE/W/008/pdWS/001).

Hawn taħt hawn huma mnizzla fil-qosor il-punti ewlenin diskussi għall-armonizzazzjoni tas-sezzjonijiet differenti tal-SmPC.

### Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Anestesija topika tal-ġilda

- *Adulti*

L-indikazzjoni "*anestesija topika tal-ġilda*" hija approvata fil-pajjiżi kollha fejn l-EMLA għandu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq. Hemm xi differenzi lingwistiċi bejn il-pajjiżi, bħal pereżempju "*anestesija lokali*", "*analġesija topika*" u "*anestesija topika*". Il-parti l-kbira tal-pajjiżi jinkludu l-eżempji "*inserzjoni bil-labra, eż. kateters ġol-vini jew teħid ta' kampjuni tad-demem*" u "*proċeduri kirurġiċi superficjali*".

Is-CHMP ikkunsidra li "*anestesija topika*" hija l-aħjar deskrizzjoni. L-effikaċja f'indikazzjonijiet tal-ġilda intatta bħal "*inserzjoni bil-labra*" u "*proċeduri kirurġiċi superficjali*" intweriet f'għadd ta' studji kliniċi u hija kkunsidrata aċċettabbli.

- *Popolazzjoni pedjatrika*

Wara l-proċedura ta' kondivizzjoni tal-ħidma pedjatrika SE/W/008/pdWS/001, l-użu ta' EMLA f'"*anestesija topika tal-ġilda*" fil-pazienti pedjatriċi ġie implimentat b'mod nazzjonali fil-parti l-kbira tal-Istati Membri.

Is-CHMP innota li hemm bosta dejta klinika li tappoġġja l-inklużjoni ta' "anestesija topika tal-ġilda b'rabta mat-titqib bil-labra eż. kateters ġol-vini jew teħid ta' kampjuni tad-demem u fi proċeduri kirurġiċi superficjali" fil-popolazzjoni pedjatrika. L-effikaċja u s-sigurtà fl-indikazzjonijiet tal-ġilda intatta bħat-titqib tal-vini u tilqim intwerew f'għadd ta' studji kliniċi fit-tfal u kienet ikkunsidrata aċċettabbli.

Fil-parti l-kbira tal-pajjiżi dawn il-meded ta' etajiet li ġejjin huma approvati: trabi tat-twelid sa xahrejn, trabi bejn it-3 u 11-il xahar u tfal bejn sena u 11-il sena. Fir-rigward tal-adolessenti ta' 12-il sena jew aktar, l-ebda kliem ma ġie implimentat qabel fl-SmPCs bl-eċċezzjoni ta' żewġ pajjiżi. Is-CHMP qabel li l-użu fl-adolessenti huwa speċifikament appoġġjat minn studji kliniċi li jipprovdu evidenza tax-xebh bejn il-ħxuna tal-istratum corneum (l-ostakolu li jillimita r-rata ta' assorbiment perkutanju) fl-adulti u fl-adolessenti.

Il-kliem finali li kien hemm qbil dwaru għall-indikazzjoni "anestesija topika tal-ġilda" kien:

*"Anestesija topika tal-ġilda b'rabta ma' - titqib bil-labra, eż. kateters ġol-vini jew teħid ta' kampjuni tad-demem - proċeduri kirurġiċi superficjali fl-adulti u fil-popolazzjoni pedjatrika."*

#### Anestesija topika tal-mukoża ġenitali

Hemm xi differenzi lingwistiċi fit-testi nazzjonali iżda s-CHMP ikkunsidra li "anestesija topika tal-mukoża ġenitali" hija l-aħjar deskrizzjoni.

Is-CHMP kien tal-fehma li l-effikaċja fl-indikazzjonijiet dwar il-mukoża ġenitali bħall-applikazzjoni qabel proċeduri kirurġiċi superficjali jew anestezija ta' infiltrazzjoni meta jintuża fl-adulti ntweriet f'għadd ta' studji kliniċi.

L-użu speċifikat fuq il-mukoża ġenitali huwa inkluz fl-SmPC ta' żewġ pajjiżi. Hemm hteġa klinika għall-użu ta' EMLA bhala anestezija topika tal-mukoża ġenitali f'din il-popolazzjoni.

Is-CHMP qabel li jarmonizza l-indikazzjoni fil-mukoża ġenitali sabiex jinkludi l-użu fl-adolessenti. Il-Kumitat innota wkoll li d-dejta dwar l-effikaċja fl-adulti f'din l-indikazzjoni tista' tkun estrapolata għall-adolessenti. Barra minn hekk, ma ġie identifikat l-ebda tħassib dwar is-sigurtà fil-popolazzjoni ta' anqas minn 12-il sena mill-użu ta' EMLA fuq il-mukoża ġenitali sakemm tintuża d-doża xierqa. Il-kliem finali li kien hemm qbil dwaru kien:

*"Anestesija topika tal-mukoża ġenitali, eż. qabel proċeduri kirurġiċi superficjali jew anestezija ta' infiltrazzjoni fl-adulti u fl-adolessenti ta' 12-il sena jew aktar."*

#### Anestesija topika għall-ulċeri fir-riglejn

L-effikaċja ta' EMLA għat-tneħħija mekkanika (qtuġh) ta' ulċeri fir-riglejn intweriet f'għadd ta' studji kliniċi. B'riżultat ta' dan is-CHMP approva l-proposta tal-MAH għal din l-indikazzjoni iżda biż-żieda tal-popolazzjoni relatata (jiġifieri, adulti biss). B'hekk, il-kliem li sar qbil dwaru kien "anestesija topika għall-ulċeri fir-riglejn biex jgħin fit-tindif/tneħħija mekkanika fl-adulti biss."

### **Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### *Adulti u adolessenti*

L-informazzjoni armonizzata dwar il-pożoloġija u dwar iż-żmien ta' applikazzjoni kienet ipprezentata mill-MAH għal kull indikazzjoni (jiġifieri, għall-ġilda, għall-mukoża ġenitali, għall-ulċeri fir-riglejn) u skont il-proċedura relatata f'forma ta' tabella.

#### Għall-ġilda

- *Proċeduri żgħar, eż. titqib u kura kirurġika ta' feriti lokalizzati*

Kien hemm xi divergenzi fil-kliem użat f'ċerti pajjiżi (eż. feriti jew leżjonijiet u proċeduri kirurġiċi superficjali, anormalitajiet żgħar) iżda s-CHMP qabel dwar il-kliem imsemmi hawn fuq peress li kien konsistenti ma' dak approvat fil-parti l-kbira tal-pajjiżi. Id-dożaġġ u l-ħin tal-applikazzjoni miftiehma kien "2g (madwar nofs stoċċ ta' 5 g) jew madwar 1.5 g/10 cm<sup>2</sup> għal siegħa sa ħames sigħat". Dan id-dożaġġ kien approvat qabel u appoġġjat mill-programm ta' studju kliniku. Il-ġustifikazzjoni klinika għad-dożaġġ fl-adolesxenti li tirreferi għas-similarità fil-ħxuna tal-istratum corneum (l-ostakolu li jillimita r-rata għall-assorbiment perkutanju) bejn l-adulti u l-adolesxenti kienet ikkunsidrata aċċettabbli mis-CHMP.

- *Proċeduri dermali fuq ġilda li għadha kemm tqaxxret ta' partijiet kbar tal-ġisem, eż. it-tneħħija tal-pil bil-lejżer (applikazzjoni mill-pazjent innifsu)*

Il-kliem propost għall-użu fuq ġilda li għadha kemm tqaxxret fuq partijiet kbar tal-ġisem kif ukoll id-dożaġġ propost ġie approvat qabel u huwa konformi mas-CSP li sar qbil dwaru fl-2012. Il-kliem ittejjeb għaċ-ċarezza sabiex jinkludi "applikazzjoni mill-pazjent innifsu".

- *Proċeduri dermali fuq partijiet akbar fi sptar, eż. trapjant ta' ġilda maqsuma*

Il-proposta tal-MAH kienet appoġġjata mis-CHMP peress li kienet konsistenti mal-kliem fil-parti l-kbira tal-pajjiżi. Id-dożaġġ "Madwar 1.5-2 g/10 cm<sup>2</sup> għal sagħtejn sa ħames sigħat" kien approvat minn qabel u huwa konformi mas-CSP li sar qbil dwaru fl-2012. Ma ġiet speċifikata l-ebda doża massima jew limitu ta' daqs ta' zona li għandha tkun ikkurata fit-test propost armonizzat. Is-CHMP innota li mid-dejta disponibbli l-ebda limitu ta' parti massima li għandha tkun ikkurata ma jista' jkun derivat iżda qabel li tiġi introdotta fil-qosor l-informazzjoni disponibbli fis-sezzjoni 5.2 peress li din tista' tgħin lil min jikteb ir-riċetti.

- *Il-ġilda tal-organi ġenitali maskili u femminili – qabel l-injezzjoni ta' anestetiki lokali*

Il-proposta tal-MAH kienet appoġġjata mis-CHMP minħabba li kienet konsistenti mal-kliem fil-parti l-kbira tal-pajjiżi. Id-dożaġġ kien approvat qabel u huwa konformi mas-CSP li sar qbil dwaru fl-2012. Is-CHMP qabel mal-ħin ta' applikazzjoni ta' 15-il minuta għall-organi ġenitali maskili peress li l-ġilda rqiqa tal-ġenitali maskili tippermetti assorbiment aktar rapidu minn ġilda oħra. Fil-każ tal-ġilda ġenitali femminili żdiedet nota ta' qiegħ il-paġna li tgħid li EMLA applikat waħdu għal 60 jew 90 minuta ma jipprovdix biżżejjed anestesija għall-ħruq jew id-dijatermija ta' felul ġenitali.

#### Il-mukoża ġenitali

Il-kliem armonizzat propost mill-MAH għaž-żewġ proċeduri, jiġifieri "il-kura kirurġika ta' leżjonijiet lokalizzati, eż. it-tneħħija ta' felul ġenitali (condylomata acuminata) u qabel l-injezzjoni ta' anestetiki lokali" u "qabel ir-raxkament ċervikali" tqis aċċettabbli mis-CHMP minħabba li kien konsistenti ma' dak użat fil-parti l-kbira tal-pajjiżi. Barra minn hekk, l-effikaċja fl-indikazzjonijiet tal-mukoża ġenitali bħall-applikazzjoni qabel proċeduri kirurġiċi superficjali jew anestesija għall-infiltrazzjoni ntweriet f'għadd ta' studji kliniċi. Id-dożaġġ propost u l-ħin tal-applikazzjoni għal kull waħda mill-proċeduri msemmija hawn fuq kienu wkoll approvati u konformi mal-kliem approvat fil-parti l-kbira tal-pajjiżi.

#### Ulċeri fir-riġlejn

- *It-tindif/il-qtuġ mekkaniku*

Il-kliem "tindif/qtuġ mekkaniku" huwa konsistenti ma' dak approvat fil-parti l-kbira tal-pajjiżi. Id-doża propost u l-ħin ta' applikazzjoni kienu approvati qabel u stabbiliti sew.

#### *Il-popolazzjoni pedjatrika*

L-informazzjoni rigward il-pożoloġija u l-ħin ta' applikazzjoni għall-pazjenti pedjatriċi kienet ipprezentata mill-MAH għal kull grupp ta' età u skont il-proċedura relatata f'forma ta' tabella.

Il-pożoloġija użata għal proċeduri żgħar bħat-titqib u l-kura kirurgika ta' leżjonijiet lokalizzati fil-popolazzjoni pedjatrika kienet armonizzata minn qabel fil-biċċa l-kbira tal-pajjiżi. Madankollu, kien hemm xi divergenzi fl-SmPCs nazzjonali rigward l-iżgħar grupp ta' età, u l-preżenza ta' rakkomandazzjoni ta' intervall minimu bejn id-doża.

Ġeneralment il-pożoloġija pedjatrika proposta kienet ikkunsidrata aċċettabbli mis-CHMP flief għall-frekwenza tad-dożaġġ fil-popolazzjoni ta' bejn żero u tliet xhur. Is-CHMP huwa tal-fehma li dan il-grupp ta' età għandu jingħata biss doża waħda f'24 siegħa u għalhekk is-CHMP kien tal-fehma li għandha tiġi introdotta restrizzjoni f'dan ir-rigward f'din is-sezzjoni tal-SmPC. Restrizzjoni simili (bi twissijiet) għat-tfal ta' tliet xhur u aktar ukoll kienet ikkunsidrata meħtieġa. B'riżultat ta' dan, il-kliem finali li sar qbil dwaru kien: *"fit-trabi tat-twelid u fit-trabi ta' taħt it-tliet xhur, doża waħda biss għandha tiġi applikata fi kwalunkwe perjodu ta' 24 siegħa. Fit-tfal ta' tliet xhur u aktar, jista' jingħata massimu ta' żewġ dożi, mogħtija mill-anqas 12-il siegħa bogħod minn xulxin fi żmien 24 siegħa, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8."*

Is-CHMP kien ukoll tal-fehma li b'mod simili għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożi li jingħataw għall-adulti u għall-adolesxenti għall-użu fuq il-ġilda tal-ġenitali, f'din is-sezzjoni għandha tiddaħħal ukoll informazzjoni dwar in-nuqqas ta' rakkomandazzjoni ta' EMLA fuq il-ġilda ġenitali tat-tfal. Il-kliem li sar qbil dwaru kien: *"Is-sigurtà u l-effikaċja għall-użu ta' EMLA fuq il-ġilda ġenitali u l-mukoża ġenitali ma ġewx determinati fit-tfal ta' anqas minn 12-il sena. Id-dejta pedjatrika disponibbli ma turix effikaċja adegwata għaċ-cirkonċiżjoni."*

Fl-aħħar nett, il-meded ta' etajiet kienu emendati skont in-Nota għall-Gwida dwar l-Investigazzjoni Klinika ta' Prodotti Mediċinali fil-Popolazzjoni Pedjatrika - CPMP/ICH/2711/99 u anki sabiex jirriflettu l-grad ta' maturità ta' NADH reductase fil-pazjenti pedjatriċi.

Il-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jista' jinstab fl-Anness III.

### **Sezzjoni 4.3 – Kontraindikazzjonijiet**

Il-kontraindikazzjoni proposta mill-MAH u approvata mis-CHMP kienet *"Sensittività eċċessiva għal lidocaine u/jew prilocaine jew anestetiki lokali tat-tip amidju jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1."* Dan il-kliem kien konformi mal-kliem tal-aħħar CSP ta' ħidma kondiviża.

### **Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Il-MAH għamel proposta konformi mal-kliem tal-aħħar CSP ta' ħidma kondiviża. Barra minn hekk, kien hemm qbil dwar l-informazzjoni fuq l-ossimetrija tal-polz u l-antidoti fl-insuffiċjenza tal-glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Il-kliem propost għal twissijiet u prekawzjonijiet oħrajn (eż. l-applikazzjoni fuq feriti miftuħa, dermatite atopika, l-applikazzjoni qrib l-għajnejn jew fuq membrana timpanika indebolita) kien ikkunsidrat aċċettabbli mis-CHMP.

Is-CHMP talab l-inklużjoni ta' twissija għall-popolazzjoni pedjatrika rigward in-numru massimu ta' dożi f'24 siegħa. Kien hemm qbil dwar dan il-kliem: *"Fit-trabi tat-twelid/trabi ta' anqas minn tliet xhur, normalment tiġi osservata żieda klinikament mhux sinifikanti fil-livelli tal-metaemoglobina sa 12-il siegħa wara applikazzjoni ta' EMLA fid-dożaġġ rakkomandat. Jekk tingħata doża żejda l-pazjent għandu jkun issorveljat għal reazzjonijiet avversi fis-sistema sekondarji għall-metaemoglobinemija (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 4.9)."*

Is-CHMP qabel li juri n-nota dwar it-"titqib tal-għarqub" fis-sezzjoni 4.4 skont is-CSP li sar qbil dwaru mill-24 ta' Settembru 2012. Il-kliem finali huwa *"L-istudji ma setgħux juru l-effikaċja ta' EMLA għat-titqib tal-għarqub fit-trabi tat-twelid"*.

Fl-aħħar nett, is-CHMP kien tal-fehma li n-nuqqas ta' rakkomandazzjoni għall-użu ta' EMLA fuq il-ġilda ġenitali għat-tfal għandu jkun introdott fis-sezzjoni 4.4 kif ukoll skont il-kliem f'4.2.

Il-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jinstab fl-Anness III.

#### **Sezzjoni 4.5 – Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Il-MAH ressaq proposta konformi mal-kliem tas-CSP li sar qbil dwaru (IE/H/PSUR/0019/002) li b'mod ġenerali kienet ikkunsidrata aċċettabbli mis-CHMP. Madankollu, il-Kumitat innota li skont il-Linji Gwida għall-SmPC, din is-sezzjoni għandha tkun ipprezentata bl-aktar mod sempliċi possibbli sabiex wieħed jenfasizza l-interazzjonijiet u dan iwassal għal rakkomandazzjoni Prattika rigward l-użu tal-prodott mediċinali.

Il-proposta tal-MAH kienet tinkludi riżultati minn studju wieħed għall-popolazzjoni pedjatrika iżda s-CHMP iddikjara li l-informazzjoni għall-popolazzjoni pedjatrika ma għandhiex tikkonsisti f'dejta minn studju wieħed biss. Dikjarazzjoni bħal "*Ma twettqux studji ta' interazzjoni speċifiċi fit-tfal. L-interazzjonijiet aktarx ikunu jixbħu lil dawk fil-popolazzjoni adulta*" hija ppreferuta.

Barra minn hekk kien irrakkomandat li din is-sezzjoni għandha tinkludi lista tal-mediċini li l-aktar jintużaw b'mod konkomitanti u li huma rilevanti għall-popolazzjoni li fihom huma preskritti filwaqt li jiġi ċċarat li din il-lista mhijiex eżawrjenti. Il-MAH ippropona li jinkludi l-prodotti mediċinali li l-aktar jintużaw fil-prattika pedjatrika (eż. sulfonamidi, nitrofuradantin, phenytoin, phenobarbital) u dan kien approvat mis-CHMP.

Il-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jista' jinstab fl-Anness III.

#### **Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddiġh**

Il-kliem propost mill-MAH kien il-kliem tas-CSP li sar qbil dwaru mill-aħħar proċedura ta' hidma kondiviza tal-PSUR (IE/H/PSUR/0019/002) b'xi żidiet biex ikun konformi mal-aħħar mudell tal-QRD u sabiex jipprovdi rakkomandazzjoni għan-nisa tqal u dawk li jkun qegħdin ireddegħu.

It-test propost għall-fertilità u għat-treddiġh kien approvat mis-CHMP.

Is-CHMP ma aċċettax għal kollox il-proposta għall-paragrafu fuq it-tqala peress li ma kienx allinjat mal-kliem mogħti fil-linji gwida tal-SmPC. Barra minn hekk, peress li ma hemm l-ebda dejta adegwata disponibbli dwar l-użu ta' EMLA fin-nisa tqal, ġie ssuġġerit kliem aktar prudenti u d-dejta dwar l-animali – għalkemm ma għandhiex x'taqsam mal-applikazzjoni dermali – xorta waħda għandha tkun iċċitata.

Il-MAH ipprovda test aġġornat għat-tqala li jikkunsidra l-kummenti tas-CHMP u l-kliem ġdid kien approvat mill-Kumitat.

Il-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jinstab fl-Anness III.

#### **Sezzjoni 4.7 – Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

II-MAH ippropona dan it-test armonizzat li ġej għall-SmPC skont is-CSP li sar qbil dwaru. Is-CHMP qabel mal-kliem propost mill-MAH, kif ġej:

*"EMLA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni meta jintuża fid-dożi rakkomandati".*

#### **Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa**

II-kliem tas-CSP mill-aħħar proċedura ta' ħidma kondiviża kif ukoll il-PSURs reċenti serva bħala bażi għat-test armonizzat propost mill-MAH. II-kliem pedjatriku armonizzat ittiegħed mill-SmPC tar-Renju Unit.

Is-CHMP ġeneralment qabel mat-test propost mill-MAH. Madankollu, kien hemm diskrepanza fit-tabella tar-reazzjonijiet avversi, fis-sezzjoni *"disturbi fis-sistema immuni"*. II-MAH elenka bħala effett rari mhux mixtieq *"reazzjoni anafilattika (fil-każijiet l-aktar severi xokk anafilattiku)"*. Is-CHMP ikkumenta li fis-CSP u fl-SmPC tal-Ġermanja hemm elenkat minflok *"reazzjonijiet allergiċi (fil-każijiet l-aktar severi xokk anafilattiku)"*. II-MAH qabel li *"reazzjoni anafilattika"* m'għandhiex tintuża għal reazzjonijiet allergiċi; madankollu peress li ma hemm l-ebda Terminu Preferut (PT) għal *"reazzjonijiet allergiċi"* fil-kodiċi attwali tal-MedDRA (verżjoni 17) sejjer jintuża minflok it-terminu PT *"sensittività eċċessiva"*. Dan kien approvat mis-CHMP.

II-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jinstab fl-Anness III.

#### **Sezzjoni 4.9 – Doża eċċessiva**

II-kliem propost mill-MAH kien il-kliem tas-CSP li sar qbil dwaru mill-aħħar proċedura ta' ħidma kondiviża tal-PSUR. Dan it-test kien approvat mis-CHMP flimkien maż-żieda ta' dan il-paragrafu li ġej.

*"Wiegħed għandu jikkunsidra l-fatt li l-valuri tal-ossimetru tal-polz jistgħu jistmaw iżżejjed is-saturazzjoni reali tal-ossigenu f'każ ta' frazzjoni akbar ta' metaemoglobina; għaldaqstant, f'każijiet ta' suspett ta' metaemoglobinemija, jista' jkun aktar ta' għajjnuna jekk wiegħed jissorvelja s-saturazzjoni tal-ossigenu permezz tal-ko-ossimetrija".*

Ġiet miżjuda wkoll referenza għas-sezzjoni 4.4 fis-sezzjoni 4.9 kif ġej: *"Metaemoglobinemija klinikament sinifikanti għandha tkun ikkurata b'injezzjoni gradwali fil-vini ta' methylene blue (ara wkoll sezzjoni 4.4)".*

II-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jista' jinstab fl-Anness III.

#### **Sezzjoni 5.1 – Proprjetajiet farmakodinamiċi**

II-kliem fis-sezzjoni 5.1 huwa bbażat fuq id-Dokument ta' Dejta Prinċipali (CDS) tal-MAH b'xi aġġustamenti żgħar sabiex jippreżenta t-test skont l-indikazzjoni rispettiva (jiġifieri l-ġilda, il-mukoża ġenitali, l-ulċeri fir-riġlejn).

Dejta dwar ir-rispons vaskulari u l-faċilità tal-venepuntura inkluża l-ħxuna tal-ġilda kienet inkluża f'din is-sezzjoni l-aktar sabiex tindirizza l-mistoqsijiet li spiss isiru dwar l-effett ta' EMLA fuq il-prestazzjoni teknika ta' punturi vaskulari. Din l-informazzjoni tispjega l-perkors tal-ħin tal-effetti dinamici u kif il-professjonisti tal-kura tas-saħħa jistgħu jadattaw sabiex jiffaċilitaw il-proċeduri.

Għall-popolazzjoni pedjatrika s-CHMP qabel dwar l-inklużjoni tal-paragrafu li jiddeskrivi l-interazzjoni ta' EMLA mal-vaċċini. Is-CHMP irrakkomanda wkoll li jitqassru d-deskrizzjonijiet iddettaljati tal-istudji għall-popolazzjoni pedjatrika u li tingħata ħarsa ġenerali aktar komprensiva tal-programm ta' studji pedjatriċi rilevanti u l-karatteristiċi pedjatriċi rilevanti. Barra minn hekk, minħabba l-użu mhux skont it-tikketta ta'

EMLA fil-proċeduri ta' ċirkonċiżjoni pedjatrika kien hemm qbil li tkun introdotta d-dikjarazzjoni ta' SE/W/008/pdWS/001 li d-dejta pedjatrika disponibbli ma turix effikaċja adegwata waqt il-proċeduri ta' ċirkonċiżjoni.

B'mod ġenerali, il-MAH ippropona ħarsa ġenerali aktar komprensiva inkluża d-dikjarazzjoni dwar il-proċeduri ta' ċirkonċiżjoni li kienet approvata mis-CHMP b'xi emendi żgħar.

Il-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jista' jinstab fl-Anness III.

### **Sezzjoni 5.2 – Tagħrif farmakokinetiku**

Il-kliem fis-sezzjoni 5.2 huwa bbażat fuq is-CDS tal-MAH b'certi emendi. Kienet proposta sezzjoni addizzjonali b'sottointestatura dwar l-applikazzjoni ripetuta fuq l-ulċeri fir-riġlejn li ma tidhirx fis-CDS; dan kien diskuss waqt il-proċedura ta' ħidma kondiviża dwar il-PSUR u kien hemm qbil li tiġi inkluża f'din is-sezzjoni. Ġew miżjuda wkoll paragrafu ta' introduzzjoni li jiddeskrivi d-differenzi fid-distribuzzjoni u l-konċentrazzjonijiet tal-plażma sussegwenti bejn lidocaine u prilocaine, u deskrizzjoni tal-effett tar-rata dipendenti fuq l-assorbiment tal-metaboliżmu u l-eliminazzjoni. Sentenza oħra li tiddeskrivi l-konċentrazzjoni massima fil-plażma għas-sintomi ta' tossiċità tal-anestetiku lokali kienet tidher f'bosta SmPCs tal-pajjiżi, u kien propost ukoll li din tiġi inkluża biex jitqiegħdu l-meded ta' konċentrazzjonijiet irrapportati f'kuntest. Dawn l-emendi kollha kienu kkunsidrati rilevanti mis-CHMP u ġew approvati.

Is-CHMP qabel li ma tiġix inkluża d-doża massima jew id-daqs taż-żona li għandha tkun ikkurata fis-sezzjoni 4.2 iżda ppropona li tiġi introdotta fil-qosor l-informazzjoni disponibbli fis-sezzjoni 5.2 peress li din tista' tkun ta' għajjnuna għal min jikteb ir-riċetta. Kien hemm qbil dwar it-test li ġej: "*Fi studji dwar it-trapjant ta' ġilda maqsuma fl-adulti l-applikazzjoni għal 7 sigħat u 40 minuta fuq il-koxxa jew in-naħa ta' fuq tad-driegħ fuq żona ta' mhux aktar minn 1,500 cm<sup>2</sup> irriżultat f'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma li ma jaqbzux 1.1 µg/mL lidocaine u 0.2 µg/mL prilocaine.*"

Fil-każ tal-popolazzjoni pedjatrika, il-MAH ippropona test li jiddikjara l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lidocaine u prilocaine għal kull grupp ta' età inkluż l-ammont applikat ta' krema u ż-żmien ta' applikazzjoni tal-krema fuq il-ġilda. Is-CHMP qabel li jintroduci din l-informazzjoni f'forma ta' tabella peress li din tkun irrapprezentata aħjar u aktar faċli biex tinqara.

Il-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jinstab fl-Anness III.

### **Sezzjoni 5.3 – Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Il-kliem fis-sezzjoni 5.3 huwa bbażat fuq is-CDS tal-MAH ħlief għal bidla minn "mutaġeniku" għal "ġenotossiku" u ż-żieda ta' dejta dwar il-fertilità. B'mod ġenerali, is-CHMP qabel mal-kliem propost b'xi emendi żgħar.

Il-kliem finali li sar qbil dwaru għal din is-sezzjoni tal-SmPC jista' jinstab fl-Anness III.

### **Tikkettar u Fuljett ta' Tagħrif**

It-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif kienu riveduti u allinjati mal-SmPC armonizzat adottat kif diskuss hawn fuq u riflessi fl-Anness III.



## **Raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fuq is-suq**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza taħt l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati għal EMLA u ismijiet assoċjati rigward l-indikazzjonijiet terapewtiċi, il-pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata, kif ukoll fil-bqija tas-sezzjonijiet tal-SmPCs
- Il-Kumitat irreveđa d-dejta sottomessa mill-MAH dwar l-istudji kliniċi, id-dejta ta' wara t-tqegħid fuq is-suq u d-dokumentazzjoni ppubblikata li jiġġustifikaw il-proposta tal-armonizzazzjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott
- Il-Kumitat qabel dwar l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif propošta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fuq is-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti f'Anness III għal EMLA u ismijiet assoċjati (ara Anness I).