

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej kremu EMLA i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

EMLA to zatwierdzony preparat złożony składający się z emulsji wodno-olejowej i mieszaniny eutektycznej lidokainy i prylokainy w równych ilościach (pod względem masy), zawierający 2,5% każdej z substancji czynnych. Obydwie substancje czynne to środki znieczulające miejscowo typu amidowego, stosowane w leczeniu od wielu lat. Produkt EMLA wywołuje znieczulenie skóry poprzez uwalnianie lidokainy i prylokainy do warstw skóry obejmujących naskórek i skórę właściwą oraz w okolice receptorów bólowych i zakończeń nerwowych. Lidokaina i prylokaina stabilizują błony neuronów poprzez hamowanie przepływu jonów niezbędnych do inicjacji i przewodzenia impulsów, co przyczynia się do znieczulenia miejscowego.

Produkt EMLA został po raz pierwszy zatwierdzony w Szwecji w 1984 r. i obecnie jest zatwierdzony w drodze procedur krajowych w 22 krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG): Austrii, Belgii, Czechach, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Irlandii, Włoszech, Luksemburgu, Niderlandach, Polsce, Portugalii, Hiszpanii, Szwecji i Zjednoczonym Królestwie, na Cyprze, Łotwie, Malcie, a także na Islandii i w Norwegii.

W wyniku wdrożenia postanowień pediatrycznej procedury podziału pracy SE/W/008/pdWS/001 (art. 45 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006) zidentyfikowano kilka różnic pomiędzy charakterystykami produktu leczniczego (ChPL) dla tego produktu, a mianowicie w punktach 4.1 i 4.2 oraz w odpowiednich punktach ulotki dla pacjenta. W związku z tym Niemcy (BfArM) powiadomiły sekretariat CHMP/EMA o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności w zatwierdzonej na szczeblach krajowych informacji o produkcie i w ten sposób ujednoczenia jej w całej UE.

CHMP skierował do podmiotu odpowiedzialnego listę pytań, zwracając uwagę na punkty ChPL, w których istniały rozbieżności. W procedurze ujednoczenia ChPL wzięto pod uwagę wszystkie stosowne wytyczne dotyczące stosowania produktów leczniczych oraz nadzoru nad nimi obowiązujące w UE. Wniosek przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny odzwierciedlał najnowsze informacje naukowe, wykorzystując jako podstawę dokumentację CDS podmiotu odpowiedzialnego, przyjętą treść podstawowego profilu bezpieczeństwa (ang. core safety profile, CSP), uzgodnioną w ramach procedury podziału pracy w ostatnim raporcie PSUR (IE/H/PSUR/0019/002), oraz postanowienia pediatrycznej procedury podziału pracy (SE/W/008/pdWS/001).

Poniżej wyszczególniono główne omówione punkty dotyczące ujednoczenia poszczególnych części ChPL.

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

Miejscowe znieczulenie skóry

- *Osoby dorosłe*

Wskazanie „powierzchniowe znieczulenie skóry” zostało zatwierdzone we wszystkich krajach, w których produkt EMLA ma pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Istnieją pewne różnice językowe pomiędzy krajami, takie jak „znieczulenie miejscowe”, „analgezyja powierzchniowa” i „znieczulenie powierzchniowe”. W większości krajów uwzględniono przykłady „wprowadzenie igły, np. umieszczanie kaniuli dożylny lub pobieranie próbek krwi” oraz „powierzchniowe zabiegi chirurgiczne”.

CHMP za najlepsze określenie uznał „znieczulenie powierzchniowe”. Skuteczność we wskazaniach dotyczących nienaruszonej skóry takich jak „wprowadzenie igły” i „powierzchniowe zabiegi chirurgiczne” została wykazana w kilku badaniach klinicznych i uznano ją za dopuszczalną.

- *Dzieci i młodzież*

Po przeprowadzeniu pediatrycznej procedury podziału pracy SE/W/008/pdWS/001 stosowanie produktu EMLA w „miejscowym znieczuleniu skóry” u dzieci zostało wprowadzone na poziomie krajowym w znacznej większości państw członkowskich.

CHMP zauważył, że istnieją dane kliniczne uzasadniające uwzględnienie „powierzchniowego znieczulenia skóry w związku z wprowadzeniem igły, np. umieszczaniem kaniuli dożylnnej lub pobieraniem próbek krwi, oraz powierzchniowymi zabiegami chirurgicznymi” u dzieci. Skuteczność i bezpieczeństwo we wskazaniach dotyczących nienaruszonej skóry, takich jak wkłucie dożylnne i szczepienie, wykazano w wielu badaniach klinicznych z udziałem dzieci i zostały uznane za dopuszczalne.

W większości państw zatwierdzono następujące zakresy wiekowe: noworodki w wieku 0–2 miesięcy, niemowlęta w wieku 3–11 miesięcy i dzieci w wieku 1–11 lat. Z wyjątkiem dwóch państw ChPL nie zawierała poprzednio treści odnoszącej się do młodzieży w wieku ≥ 12 lat. CHMP przyznał, że stosowanie produktu u młodzieży jest poparte badaniami klinicznymi, które dostarczają dowodów na podobną grubość warstwy rogowej naskórka (bariery ograniczającej tempo wchłaniania przez skórę) u osób dorosłych i młodzieży.

Ostateczna uzgodniona treść dla wskazania „powierzchniowe znieczulenie skóry” jest następująca:

*„Powierzchniowe znieczulenie skóry w związku z
— wprowadzeniem igły, np. umieszczaniem kaniuli dożylnnej lub pobieraniem próbek krwi;
— powierzchniowymi zabiegami chirurgicznymi
u osób dorosłych i dzieci”.*

Znieczulenie powierzchniowe błony śluzowej narządów płciowych

Istnieją pewne różnice językowe w tekstach krajowych, ale CHMP uznał określenie „znieczulenie powierzchniowe błony śluzowej narządów płciowych” za optymalne.

CHMP uznał, że w kilku badaniach klinicznych wykazano skuteczność wskazań dotyczących błony śluzowej narządów płciowych, takich jak stosowanie produktu przed powierzchniowymi zabiegami chirurgicznymi lub znieczuleniem nasiękowym u osób dorosłych.

Zastosowanie na błonie śluzowej narządów płciowych u młodzieży jest zawarte w ChPL w dwóch krajach. Istnieje kliniczna potrzeba stosowania produktu EMLA jako środka znieczulającego powierzchniowo na błonie śluzowej narządów płciowych w tej grupie pacjentów.

CHMP zgodził się na ujednoczenie wskazania dotyczącego błon śluzowych narządów płciowych u młodzieży. Komitet zauważył również, że dane dotyczące skuteczności u osób dorosłych w tym wskazaniu można ekstrapolować na młodzież. Ponadto nie wystąpiły żadne zagrożenia związane z bezpieczeństwem w grupie pacjentów wieku poniżej 12 lat stosującej produkt EMLA na błonie śluzowej narządów płciowych, pod warunkiem, że zastosowano odpowiednią dawkę. Ostatecznie uzgodniona treść jest następująca:

„Znieczulenie powierzchniowe błony śluzowej narządów płciowych, np. przed powierzchniowymi zabiegami chirurgicznymi lub znieczuleniem nasiękowym u osób dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat”.

Znieczulenie powierzchniowe wrzodów podudzi

Skuteczność produktu EMLA w mechanicznym oczyszczaniu wrzodów podudzi wykazano w kilku badaniach klinicznych. W związku z tym CHMP zatwierdził proponowane przez podmiot odpowiedzialny wskazanie i dodanie powiązanej grupy pacjentów (tj. wyłącznie osób dorosłych). Uzgodniona treść to „znieczulenie powierzchniowe wrzodów podudzi w celu ułatwienia oczyszczania mechanicznego wyłącznie u osób dorosłych”.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

Osoby dorosłe i młodzież

Podmiot odpowiedzialny przedstawił w postaci tabeli ujednolicone informacje dotyczące dawkowania i czasu stosowania według wskazań (dotyczących skóry, błony śluzowej narządów płciowych, wrzodów podudzi) i powiązanych zabiegów.

Skóra

- *Drobne zabiegi, np. wprowadzenie igły i leczenie chirurgiczne miejscowych zmian*

Istniały pewne rozbieżności w treści wprowadzonej w niektórych krajach (np. urazy lub zmiany oraz powierzchniowe zabiegi chirurgiczne, drobne nieprawidłowości), ale CHMP wyraził zgodę na powyższą treść, ponieważ była spójna z treścią zatwierdzoną w większości krajów. Uzgodnione dawkowanie i czas stosowania to „2 g (ok. połowa 5 g tubki) lub ok. 1,5 g/10 cm² przez 1–5 godzin”. Dawkowanie to zostało wcześniej zatwierdzone i uzasadnione przez program badań klinicznych. CHMP uznał za dopuszczalne kliniczne uzasadnienie dawkowania u młodzieży odwołujące się do podobnej grubości warstwy rogowej naskórka (bariery ograniczającej tempo wchłaniania przez skórę) u osób dorosłych i młodzieży.

- *Zabiegi skórne przeprowadzane na świeżo ogolonej skórze dużych obszarów ciała, np. laserowe usuwanie włosów (samodzielne stosowanie przez pacjenta)*

Proponowana treść dotycząca stosowania produktu na świeżo ogolonej skórze dużych obszarów ciała, jak również proponowanego dawkowania, została zatwierdzona wcześniej i jest zgodna z CSP uzgodnionym w 2012 r. Treść poprawiono dla przejrzystości i zawarto w niej „samodzielne stosowanie przez pacjenta”.

- *Zabiegi skórne na większych obszarach ciała przeprowadzane w szpitalu, np. przeszczepy skóry niepełnej grubości*

Proponowana przez podmiot odpowiedzialny treść wskazania została zatwierdzona przez CHMP, ponieważ była spójna z treścią wprowadzoną w większości krajów. Dawkowanie wynoszące „Ok. 1,5–2 g/10 cm² przez 2–5 godzin” zostało zatwierdzone wcześniej i jest zgodne z CSP uzgodnionym w 2012 r. W proponowanym ujednoliconym tekście nie wyszczególniono dawki maksymalnej ani maksymalnego obszaru ciała, na jakim można stosować produkt. CHMP zaznaczył, że na podstawie dostępnych danych nie można ustalić maksymalnego obszaru ciała, ale zgodził się na krótkie przedstawienie dostępnych informacji w punkcie 5.2, ponieważ może to być pomocne dla lekarza przepisującego produkt.

- *Skóra męskich i żeńskich narządów płciowych — przed wstrzyknięciem środka znieczulającego miejscowo*

Proponowana przez podmiot odpowiedzialny treść wskazania została zatwierdzona przez CHMP, ponieważ była spójna z treścią wprowadzoną w większości krajów. Dawkowanie zostało zatwierdzone wcześniej i jest zgodne z CSP uzgodnionym w 2012 r. CHMP wyraził zgodę na stosowanie produktu na męskich narządach płciowych przez 15 minut, ponieważ ich cienka skóra umożliwia szybsze wchłanianie niż w innych częściach ciała. W przypadku skóry żeńskich narządów płciowych dodano przypis informujący, że sam produkt EMLA stosowany przez 60 lub 90 min nie zapewnia wystarczającego znieczulenia w kauteryzacji termicznej lub diatermii brodawek płciowych.

Błona śluzowa narządów płciowych

Proponowana przez podmiot odpowiedzialny ujednolicona treść dotycząca obydwu zabiegów, tj. „chirurgicznego leczenia miejscowych zmian, np. usuwania brodawek płciowych (kłykcin kończystych) i przed wstrzyknięciem środków znieczulających miejscowo” oraz „przed łyżeczkowaniem szyjki macicy” została uznana przez CHMP za dopuszczalną, ponieważ jest spójna z treścią wprowadzoną w większości krajów. Ponadto skuteczność we wskazaniach dotyczących błony śluzowej narządów płciowych, takich jak stosowanie produktu przed powierzchniowymi zabiegami chirurgicznymi lub znieczuleniem nasiętkowym, wykazano w szeregu badań klinicznych. Proponowane dawkowanie i czas stosowania dla każdego z

powyższych zabiegów zostały także zatwierdzone i były zgodne z treścią zatwierdzoną w większości krajów.

Wrzody podudzi

- Oczyszczanie mechaniczne

Sformułowanie „*oczyszczanie mechaniczne*” jest zgodne z treścią zatwierdzoną w większości państw. Proponowana dawka i czas stosowania zostały zatwierdzone wcześniej i są dobrze ugruntowane.

Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny przedstawił w postaci tabeli informacje dotyczące dawkowania i czasu stosowania u dzieci według grupy wiekowej oraz powiązanego zabiegu.

Dawkowanie stosowane w przypadku drobnych zabiegów, jak wprowadzenie igły i leczenie chirurgiczne miejscowych zmian u dzieci, zostało ujednoczone wcześniej w większości krajów. Są jednak pewne rozbieżności w krajowych ChPL w odniesieniu do najmłodszej grupy wiekowej i minimalnego zalecanego odstępu między dawkami.

Proponowane dawkowanie u dzieci zasadniczo zostało uznane przez CHMP za dopuszczalne z wyjątkiem częstotliwości podawania dawek w grupie pacjentów w wieku 0–3 miesięcy. W opinii CHMP w przypadku tej grupy wiekowej dawka powinna być podawana raz na dobę, w wyniku czego CHMP uznał, że w niniejszym punkcie ChPL powinno zostać wprowadzone odpowiednie ograniczenie. Uznano za konieczne wprowadzenie podobnego ograniczenia (z zastrzeżeniami) w przypadku dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy. W rezultacie ostateczna uzgodniona treść jest następująca: *„W przypadku noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy powinno się stosować tylko jedną dawkę na dobę. U dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy powinno się stosować maksymalnie 2 dawki na dobę w odstępie przynajmniej 12-godzinnym, patrz punkty 4.4 i 4.8”*.

CHMP był również zdania, że podobne jak w przypadku dawkowania zalecanego u osób dorosłych i młodzieży odnośnie do stosowania produktu EMLA na skórze narządów płciowych, w niniejszym punkcie powinna być także wprowadzona informacja o tym, że stosowanie produktu na skórze narządów płciowych dzieci nie jest zalecane. Uzgodniona treść jest następująca: *„Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu EMLA na skórze narządów płciowych oraz błonie śluzowej narządów płciowych nie zostało określone u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne dane nie wykazują odpowiedniej skuteczności klinicznej w przypadku obrzezania”*.

Ponadto wprowadzono zmiany w grupach wiekowych zgodnie ze wskazówkami dotyczącymi badań klinicznych produktów leczniczych u dzieci — CPMP/ICH/2711/99 — oraz z uwzględnieniem stopień dojrzałości reduktazy NADH u dzieci.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

Przeciwwskazania proponowane przez podmiot odpowiedzialny i zatwierdzone przez CHMP to *„nadwrażliwość na lidokainę i/lub prylokainę, środki znieczulające miejscowo typu amidowego lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1”*. Treść ta była zgodna z treścią najnowszego CSP uzgodnionego w ramach procedury podziału pracy.

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podmiot odpowiedzialny złożył propozycję zgodnie z treścią najnowszego CSP uzgodnionego w ramach procedury podziału pracy. Dodatkowo uzgodniono informacje dotyczące pulsoksymetrii i odtrutek przy niedoborze dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu.

Treść zaproponowana dla innych ostrzeżeń i środków ostrożności (np. stosowania produktu na otwartych ranach, atopowego zapalenia skóry, stosowania w okolicach oczu lub na zaburzonej błonie bębenkowej) została uznana przez CHMP za dopuszczalną.

CHMP zażądał uwzględnienia ostrzeżenia dotyczącego stosowania maksymalnej liczby dawek w ciągu doby u dzieci. Uzgodniono następującą treść: „*U noworodków/niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy często obserwuje się nieistotny klinicznie wzrost stężenia methemoglobiny do 12 godzin po zastosowaniu produktu EMLA w ilości mieszczącej się w zalecanej dawce. Jeśli zalecana dawka została przekroczona, pacjent powinien być obserwowany pod kątem wystąpienia układowych działań niepożądanych związanych z methemoglobinemią (patrz punkty 4.2, 4.8 i 4.9.)*”.

CHMP zgodził się na umieszczenie uwagi dotyczącej „nakłucia pięty” w punkcie 4.4 zgodnie z uzgodnionym CSP z dnia 24 września 2012 r. Ostateczna treść to „*Badania nie są w stanie wykazać skuteczności produktu EMLA w łagodzeniu bólu związanego z nakłuciem pięty u noworodków*”.

Ponadto CHMP był zdania, że niezalecenie stosowania produktu EMLA na skórze narządów płciowych dzieci powinno być wprowadzone także do punktu 4.4, zgodnie z treścią w punkcie 4.2.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podmiot odpowiedzialny złożył propozycję zgodnie z uzgodnioną treścią CSP (IE/H/PSUR/0019/002), która zasadniczo została uznana przez CHMP za dopuszczalną. Jednak komitet zaznaczył, że według wytycznych dotyczących ChPL punkt ten powinien być przedstawiony w możliwie najprostszym sposobie, aby podkreślić interakcje skutkujące wprowadzeniem zaleceń praktycznych dotyczących stosowania danego produktu leczniczego.

Propozycja podmiotu odpowiedzialnego zawierała wyniki jednego badania z udziałem dzieci, jednak CHMP oświadczył, że informacje dotyczące dzieci nie powinny składać się z danych pochodzących tylko z jednego badania. Preferowane jest oświadczenie: „*Nie wykonano szczegółowych badań dotyczących interakcji u dzieci. Interakcje mogą być podobne jak u osób dorosłych*”.

Dodatkowo zalecono, aby w punkcie tym zawarto listę leków najczęściej stosowanych jednocześnie z omawianym produktem, zależnie od grupy pacjentów, której się te leki przepisuje, z zaznaczeniem, że lista ta nie jest wyczerpująca. Podmiot odpowiedzialny zaproponował, aby uwzględnić produkty lecznicze częściej stosowane w leczeniu dzieci (tj. sulfonamidy, nitrofurantoinę, fenytoinę, fenobarbital), co zostało zatwierdzone przez CHMP.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Punkt 4.6 — Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W treści zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny wykorzystano treść CSP uzgodnioną w ramach procedury podziału pracy w ostatnim raporcie PSUR (IE/H/PSUR/0019/002) z uzupełnieniami, aby zachować zgodność z ostatnim szablonem QRD oraz przekazać zalecenia dla kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Proponowana treść dotycząca płodności i karmienia piersią została zatwierdzona przez CHMP.

CHMP nie w pełni zgodził się z propozycją odnośnie do punktu dotyczącego ciąży, ponieważ nie była ona zgodna z wytycznymi dotyczącymi ChPL. Ponadto, ponieważ nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu EMLA u kobiet w ciąży, sugeruje się zastosowanie bardziej precyzyjnej treści i uwzględnienie danych z badań na zwierzętach (choć nie odnoszą się one do stosowania na skórze).

Podmiot odpowiedzialny dostarczył zaktualizowany tekst dotyczący ciąży, w którym wzięto pod uwagę komentarze CHMP, i nowa treść została zatwierdzona przez komitet.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Punkt 4.7 — Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podmiot odpowiedzialny zaproponował następujący ujednolicony tekst ChPL, dostosowany do uzgodnionego CSP. CHMP zgodził się na następującą treść zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny:

„Produkt EMLA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli stosowane są zalecane dawki”.

Punkt 4.8 — Działania niepożądane

Podstawą dla ujednoliconego tekstu proponowanego przez podmiot odpowiedzialny była treść CSP uzgodniona w ramach ostatniej procedury podziału pracy i zawarta w ostatnich raportach PSUR. Ujednolicona treść dotycząca dzieci pochodzi z brytyjskiej ChPL.

CHMP zasadniczo zgodził się na treść zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny. Istnieje jednak rozbieżność w tabeli działań niepożądanych, w punkcie „zaburzenia układu immunologicznego”. Podmiot odpowiedzialny jako rzadkie działania niepożądane wymienił „reakcję anafilaktyczną (w najcięższych przypadkach — wstrząs anafilaktyczny)”. CHMP zauważył, że zamiast tego w CSP i w niemieckiej ChPL na liście znajduje się zapis „reakcje alergiczne (w najcięższych przypadkach — wstrząs anafilaktyczny)”. Podmiot odpowiedzialny zgodził się, że „reakcja anafilaktyczna” nie powinna być stosowana w odniesieniu do reakcji alergicznych, jednak ponieważ w terminologii MedDRA (wersja 17) nie istnieje preferowany termin dla określenia „reakcje alergiczne”, stosowany będzie preferowany termin „nadwrażliwość”. Zostało to zatwierdzone przez CHMP.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

W treści zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny wykorzystano treść CSP uzgodnioną w ramach procedury podziału pracy w ostatnim raporcie PSUR. Tekst ten został zatwierdzony przez CHMP po dodaniu poniższego punktu.

„Należy wziąć pod uwagę fakt, że w przypadku zwiększonego stężenia methemoglobiny wartości pulsoksymetryczne mogą być sztucznie zawyżone w stosunku do rzeczywistej wartości saturacji tlenowej, w związku z czym w przypadku podejrzenia methemoglobinemii bardziej pomocne może być kontrolowanie saturacji tlenowej z zastosowaniem co-oksymetrii”.

Następujący odsyłacz do punktu 4.4 dodano także w punkcie 4.9: „Istotną klinicznie methemoglobinemię należy leczyć z zastosowaniem powolnego dożylnego wstrzyknięcia błękitu metylenowego (patrz też punkt 4.4)”.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Punkt 5.1 — Właściwości farmakodynamiczne

Treść punktu 5.1 oparta jest na dokumentacji CDS podmiotu odpowiedzialnego z niewielkimi zmianami mającymi na celu przedstawienie tekstu z podziałem na poszczególne wskazania (tj. dotyczące skóry, błony śluzowej narządów płciowych, wrzodów podudzi).

Dane dotyczące reakcji naczyniowych oraz łatwości wkłucia dożylnego, w tym grubości skóry, zawarto w tym punkcie głównie po to, aby odnieść się do częstych pytań o wpływ produktu EMLA na kwestie techniczne związane z nakłuwaniem. Informacje te opisują przebieg zjawisk dynamicznych oraz sposoby, w jakie personel medyczny może ułatwić sobie wykonywanie zabiegów.

W przypadku dzieci CHMP zgodził się na zawarcie punktu opisującego interakcje między produktem EMLA a szczepionkami. CHMP zalecił także skrócenie szczegółowych opisów badań z udziałem dzieci, aby uzyskać bardziej zrozumiałe omówienie odpowiedniego programu badań z udziałem dzieci i istotnych cech tej grupy pacjentów. Ponadto ze względu na stosowanie produktu EMLA niezgodnie z zaleceniami w zabiegach obrzezania dzieci postanowiono wprowadzić oświadczenie SE/W/008/pdWS/001 mówiące o tym, że dostępne dane dotyczące dzieci nie wykazują odpowiedniej skuteczności podczas zabiegów obrzezania.

Ogólnie podmiot odpowiedzialny zaproponował nowy kompleksowy przegląd uwzględniający oświadczenie na temat zabiegów obrzezania, który został zatwierdzony przez CHMP z niewielkimi zmianami.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Punkt 5.2 — Właściwości farmakokinetyczne

Treść punktu 5.2 jest oparta na dokumentacji CDS podmiotu odpowiedzialnego z pewnymi zmianami. Zaproponowano dodatkowy podpunkt dotyczący powtarzanego stosowania w przypadku wrzodów podudzi. Kwestię tę omówiono podczas procedury podziału pracy w związku z raportem PSUR i wyrażono zgodę na jej zawarcie w niniejszym punkcie. Dodano także akapit wprowadzający, opisujący różnice pomiędzy lidokainą i prylokainą w zakresie dystrybucji i następującego stężenia w osoczu, a także opis wpływu tempa metabolizmu i eliminacji zależnego od wchłaniania. W niektórych krajowych ChPL obecne było dodatkowe zdanie opisujące górny pułap stężenia środka znieczulającego miejscowo w osoczu, przy którym występują objawy toksycznego działania, i zaproponowano jego uwzględnienie, aby nadać kontekst podanym zakresom stężeń. Wszystkie te poprawki zostały uznane przez CHMP za istotne i zatwierdzono je.

CHMP zgodził się na pominięcie w punkcie 4.2 maksymalnej dawki lub maksymalnego obszaru ciała, na którym można stosować produkt, ale zaproponował, aby w punkcie 5.2 skrótkowo przedstawić dostępne informacje, ponieważ może to być pomocne dla lekarza przepisującego produkt. Uzgodniono następujący tekst: *„W badaniach nad przeszczepami skóry o niepełnej grubości u osób dorosłych po stosowaniu produktu w czasie do 7 godzin i 40 minut na udzie lub ramieniu, na obszarze do 1500 cm², maksymalne stężenie lidokainy w osoczu nie przekroczyło 1,1 µg/ml, natomiast prylokainy — 0,2 µg/ml”*.

W przypadku dzieci podmiot odpowiedzialny zaproponował tekst informujący o stężeniu lidokainy i prylokainy w osoczu w każdej z grup wiekowych z uwzględnieniem stosowanej ilości kremu oraz czasu jego stosowania na skórze. CHMP zgodził się na wprowadzenie tej informacji w postaci tabeli, aby była ona bardziej przejrzysta i łatwiejsza do odczytania.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Punkt 5.3 — Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Treść punktu 5.3 jest oparta na oczekiwanej zmianie określenia „mutagenny” na „genotoksyczny” w dokumentacji CDS podmiotu odpowiedzialnego i dodaniu danych dotyczących płodności. CHMP zasadniczo zgodził się z proponowaną treścią z niewielkimi poprawkami.

Ostateczną uzgodnioną treść niniejszego punktu ChPL można znaleźć w aneksie III.

Oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta

Oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta poprawiono i dostosowano zgodnie z przyjętą ujednoliconą ChPL, jak omówiono powyżej i opisano w aneksie III.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył stwierdzone rozbieżności dotyczące produktu EMLA i nazw produktów związanych w odniesieniu do wskazań terapeutycznych, dawkowania oraz sposobu podawania produktu, a także pozostałych punktów ChPL;
- Komitet dokonał przeglądu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny, pochodzących z badań klinicznych, danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i opublikowanego piśmiennictwa, które uzasadniały proponowane ujednoczenie informacji o produkcie;
- Komitet zgodził się na zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny ujednoczenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i treści ulotki dla pacjenta,

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu EMLA i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w aneksie III (patrz aneks I).