

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Mepivacain er et lokalt bedøvelsesmiddel, der virker på mellemlang sigt, og som hæmmer overførslen af nervesignaler ved at reducere natriumflowet (Na⁺) under udbredelsen af nervernes aktionspotentiale. Scandonest indeholder 30 mg/ml mepivacainhydrochlorid.

Mepivacain blev første gang godkendt i 1960 af de amerikanske fødevare- og lægemiddelmyndigheder. Scandonest er godkendt i 22 lande i EU gennem nationale procedurer og i 5 medlemsstater (Sverige, Finland, Portugal, Spanien og Malta) gennem gensidige anerkendelsesprocedurer.

Den 25. august 2017 indledte Septodont på vegne af alle indehavere af markedsføringstilladelse en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at harmonisere produktresuméet, etiketteringen, indlægssedlen og det kvalitetsrelaterede modul 3 for lægemidlerne Scandonest og relaterede navne (se bilag I til CHMP's udtalelse).

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

I det følgende er kun de vigtigste ændringer beskrevet i detaljer. Alle punkter i produktinformationen er dog blevet harmoniseret.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt en oversigt over litteraturen og studier som støtte for indikationen "anæstesi ved dentale procedurer". CHMP vurderede, at det indsendte materiale var tilstrækkelig til at understøtte indikationen hos voksne og børn i alderen 4 år og opefter (legemsvægt på ca. 20 kg).

CHMP er af den opfattelse, at der i tilfælde af vasokonstriktor-kontraindikation findes alternative muligheder som f.eks. andre lokalanalgetika (procain, bupivacain og lidocain), generelle analgetika og dinitrogenoxid. CHMP bemærkede, at der i litteraturen er evidens for, at mepivacain har en vasokonstriktiv virkning sammenholdt med analgetika fra andre farmaceutiske grupper, men dette kan ikke i sig selv udgøre en indikation. Derfor anbefalede CHMP, at udsagnet vedrørende brug af mepivacain, når en vasokonstriktor er kontraindiceret, bør flyttes fra pkt. 4.1 til pkt. 5.1 (farmakodynamiske egenskaber) i produktresuméet.

CHMP vurderer, at de data, der er indsendt til støtte for indikationen fodpleje, ikke er relevante i forhold til at fastslå virkningen af mepivacain ved alle fodpleje-anvendelser, og anbefalede fjernelsen af denne indikation. Anbefalingen understøttes også af det faktum, at der mellem EU's medlemsstater hersker forskelle vedrørende anerkendelsen af og de faglige rettigheder for fodpleje-erhvervet.

De reviderede terapeutiske indikationer i pkt. 4.1 i produktresuméet er:

(særnavn) og relaterede navne, styrke, lægemiddelform) er et lokalt virkende bedøvelsesmiddel, der er indiceret til lokal og lokoregional anæstesi ved dental kirurgi hos voksne, unge og børn i alderen 4 år og opefter (legemsvægt på ca. 20 kg).

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Dosering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog harmoniserede doseringsanbefalinger, der var baseret på de anvendte doser i kliniske undersøgelser, underbygget af farmakodynamiske og

farmakokinetiske data og i overensstemmelse med internationale, europæiske og nationale retningslinjer.

Den anbefalede dosis afhænger af patientens legemsvægt. Den maksimale anbefalede dosis er 4,4 mg/kg legemsvægt med en absolut maksimal dosis på 300 mg. Hvis der anvendes beroligende midler for at mindske patientens angst, bør der bruges lave doser af bedøvelsesmidlet, da der er en øget risiko for bivirkninger ved kombination af lægemidler, der undertrykker centralnervesystemet. Disse oplysninger bør afspejles i pkt. 4.2 i produktresuméet med en krydshenvisning til pkt. 4.5 (Interaktion med andre lægemidler).

Den anbefalede dosering hos børn på gennemsnitligt 0,75 mg (0,025 ml) mepivacain-opløsning pr. kg legemsvægt er i overensstemmelse med den arbejdsdelingsprocedure, som EMA indledte i 2010 i henhold til artikel 45 i den pædiatriske forordning 1901/2006 (AT/W/0002/pdWS/001). Den mængde, der skal injiceres, bør bestemmes ud fra barnets alder og vægt samt operationens omfang.

Mepivacain metaboliseres i overvejende grad i leveren af mikrosomale enzymer, og den primære udskillelsesvej er via nyrerne. Derfor kan mepivacains metabolisme og elimination være signifikant ændret ved tilstedeværelse af lever- eller nyresygdom. Der er også set farmakokinetiske ændringer i forbindelse med aldring. Som forholdsregel og som følge af manglende data for denne potentielt mere sårbare population bør man anvende den laveste dosis, der medfører effektiv anæstesi.

Anbefalingerne vedrørende lavere doser til patienter med dårligere almentilstand og eksisterende sygdomme som f.eks. tillukning af små blodkar, arteriosklerose eller diabetesrelaterede nerveskader er ikke underbygget af tilstrækkelige data og støttes ikke af CHMP. Udsagnet vedrørende risikoen for mulig akkumulation af lægemidlet, som kan medføre toksicitet hos særlige populationer (ældre og patienter med nedsat lever- og nyrefunktion), støttes dog af CHMP.

Doseringsafsnittet vedrørende brug af mepivacain ved fodpleje-procedurer vil blive fjernet, idet CHMP støttede, at denne indikation skulle fjernes.

Administration

Ordlyden vedrørende anvendelsesmåden blev harmoniseret til standardtermene "infiltration og perineural anvendelse" under hensyntagen til kravene fra EDQM (det europæiske direktorat for lægemiddelkvalitet). Oplysninger til sundhedspersoner om, hvordan man undgår at penetrere blodkar under injektion, samt instruktioner i, hvordan man undgår at injicere i inflammatorisk eller inficeret væv, fastholdes i produktresuméet. Hastigheden på 1 ml/min. vurderes at være ideel, da der derved ikke opstår vævsskader under eller efter anæstesen eller alvorlige reaktioner i tilfælde af utilsigtet intravaskulær injektion.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

Mepivacain er kontraindiceret hos patienter med tidligere overfølsomhed over for produktet, andre amidanalgetika eller et eller flere af hjælpestofferne. Som følge af gennemgangen af mepivacain under arbejdsdelingsproceduren i henhold til artikel 45 i forordning nr. 1901/2006 i 2010 er anvendelsen af mepivacain kontraindiceret hos børn under 4 år (og med en legemsvægt på under 20 kg).

Lokalanalgetika som kardiovaskulære depressiva har en negativ inotropisk og kronotropisk virkning på myokardiet og medfører perifer vasodilatation. Dette kan medføre hypotension og cirkulatorisk kollaps. Derfor er mepivacain kontraindiceret hos patienter med atrioventrikulære sygdomme, der ikke er kompenseret af en pacemaker.

Ved høje niveauer i blodet kan lokalanalgetika krydse blod-hjerne-barrieren. Når lægemiddelkoncentrationen stiger i hjernen, hæmmes de eksitatoriske mekanismer, og CNS-

depressionen finder sted. Selvom lokalanalgetika administreret i terapeutiske doser i tandlægepraksisser ikke interagerer med standard-antiepileptika, kan situationen være anderledes for patienter med ukontrolleret epilepsi. Derfor bør lokalanalgetika ikke anvendes hos epileptiske patienter, hvis krampeanfald er dårligt regulerede.

CHMP konkluderede derfor, at nedenstående kontraindikationer skal medtages:

- *Overfølsomhed over for det aktive stof (eller eventuelle lokalanalgetika af amidtypen) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.*
- *Børn under 4 år (legemsvægt på ca. 20 kg)*
- *Svære sygdomme relateret til atrioventrikulær ledning, der ikke er kompenseret af en pacemaker*
- *Patienter med dårligt reguleret epilepsi.*

Andre punkter

I pkt. 4.4 er advarslerne blevet reorganiseret i fem kategorier: patienter med kardiovaskulære sygdomme, leversygdom, nyresygdom, epilepsi-patienter og ældre. Andre advarsler, der ikke er relateret til ovenstående kategorier, er blevet harmoniseret som f.eks. patienter med koagulationsforstyrrelser og samtidig administration af antitrombotiske /antikoagulerende lægemidler. Desuden er der medtaget oplysninger om behandling af dosisrelateret toksicitet og andre akutte nødstilfælde.

Interaktioner med andre lægemidler (pkt. 4.5) er opsummeret i additive interaktioner med andre lokalanalgetika, H2-antihistaminer, sedativa, antiarytmika, CYP1A2-hæmmere og propranolol.

CHMP blev enig om en fælles ordlyd vedrørende fertilitet, graviditet og amning (pkt. 4.6) på grundlag af data fra prækliniske studier. Der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende fertilitet og ammende mødre.

Efter vurdering af data fra globale databaser for lægemiddelovervågning og litteratur og i overensstemmelse med de data, der er gennemgået i forbindelse med tidligere periodiske sikkerhedsopdateringer (PSUR'er), har CHMP aftalt en harmonisering af pkt. 4.8 (bivirkninger).

I pkt. 4.9 vedrørende overdosering er to forskellige typer beskrevet: en absolut og en relativ overdosering. En harmoniseret beskrivelse af symptomerne på overdosering og behandlingen deraf er aftalt i overensstemmelse med EMA's vejledning for produktresuméer (2009).

Punkterne 2 (Kvalitativ og kvantitativ sammensætning), 3 (Lægemiddelform), 4.7 (Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner), 5.1 (Farmakodynamiske egenskaber), 5.2 (Farmakodynamiske egenskaber), 6.1 (Hjælpestoffer), 6.2 (Uforligeligheder), 6.3 (Opbevaringstid), 6.4 (Særlige opbevaringsforhold), 6.5 (Emballagetype og pakningsstørrelser) og 6.6 (Regler for bortskaffelse og anden håndtering) er blevet opdateret i overensstemmelse med den respektive harmoniserede, kvalitetsrelaterede dokumentation i modul 3 og den nyeste QRD-skabelon.

Etikettering og indlægsseddel

De foretagne ændringer af produktresuméet blev konsekvent afspejlet i etiketteringen, idet nogle punkter blev overladt til national tilpasning. Indlægssedlen blev ændret i overensstemmelse med ændringerne af produktresuméet. Der blev derudover foretaget mindre redaktionelle ændringer til forbedring af læsbarheden.

Modul 3 – kvalitet

Det færdige produkt fås som en opløsning til injektion indeholdende 30 mg/ml mepivacainhydrochlorid som aktivt stof. Øvrige indholdsstoffer omfatter natriumchlorid, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske. De opdaterede afsnit i modul 3 omfatter: Aktivt stof, Kontrol af det aktive stof, Specifikation, Færdigt produkt, Beskrivelse og sammensætning af det færdige stof, Fremstilling, Beskrivelse af fremstillingsprocessen og proceskontroller, Procesvalidering og/eller -vurdering, Kontrol af hjælpestoffer, Kontrol af det færdige stof, Specifikationer, Analyseprocedurer, Beholderens lukkemekanisme og Stabilitet. Harmoniseringen af kvalitetsaspekterne for dette produkt vurderes at være acceptabel og tilstrækkeligt berettiget.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF
- Udvalget behandlede de konstaterede divergenser for Scandonest og relaterede navne, hvad angår indikationer, dosering, kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen samt de øvrige punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- Udvalget gennemgik de af markedsføringstilladelsesindehaveren fremlagte data til underbygning af den foreslåede harmonisering af produktinformationen, herunder den indsendte dokumentation og den videnskabelige drøftelse i udvalget
- Udvalget gennemgik derudover den dokumentation, som indehaveren af markedsføringstilladelse havde indsendt til støtte for det foreslåede harmoniserede afsnit om kvalitet (modul 3)

CHMP anbefalede ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægssedler fremgår af bilag III for Scandonest og relaterede navne (se bilag I)

CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for Scandonest og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer af produktinformationen gennemføres.