

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η μεπιβακαΐνη είναι ένα ενδιάμεσης δράσης τοπικό αναισθητικό, το οποίο αναστέλλει τη μετάδοση των νευρικών ώσεων μειώνοντας τη ροή του νατρίου (Na<sup>+</sup>) κατά την αγωγή του δυναμικού δράσης των νευρών. Το Scandonest περιέχει 30 mg/mL υδροχλωρικής μεπιβακαΐνης.

Η μεπιβακαΐνη εγκρίθηκε για πρώτη φορά το 1960 από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το Scandonest έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε 22 κράτη μέλη μέσω εθνικών διαδικασιών, και σε 5 κράτη μέλη (Σουηδία, Φινλανδία, Πορτογαλία, Ισπανία, Μάλτα) μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης.

Στις 25 Αυγούστου 2017 η Septodont, εκ μέρους όλων των κατόχων άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), κίνησε ενώπιον του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων διαδικασία παραπομπής, σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με στόχο την εναρμόνιση της εθνικής περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), της επισήμανσης, του φύλλου οδηγιών χρήσης και της τεκμηρίωσης της ποιότητας στην ενότητα 3 για το φαρμακευτικό προϊόν Scandonest και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι της γνώμης της CHMP).

## Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την CHMP

Ακολουθώντας εξετάζονται αναλυτικά μόνο οι μείζονες αλλαγές. Ωστόσο, όλες οι παράγραφοι των πληροφοριών προϊόντος (ΠΠ) έχουν εναρμονιστεί.

### Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Προς υποστήριξη της ένδειξης «αναισθησία σε οδοντιατρικές διαδικασίες» ο ΚΑΚ έχει υποβάλει σύνοψη της βιβλιογραφίας και μελετών. Η CHMP θεώρησε επαρκή τα υποβληθέντα στοιχεία για τη στήριξη της ένδειξης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών (με σωματικό βάρος περ. 20 kg).

Η CHMP έκρινε ότι σε περίπτωση αντένδειξης για αγγειοσυσταλτικά υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές, όπως άλλα τοπικά αναισθητικά (προκαΐνη, μπουπιβακαΐνη και λιδοκαΐνη), η γενική αναισθησία και το υποξείδιο του αζώτου. Η CHMP επισήμανε ότι στη βιβλιογραφία υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η μεπιβακαΐνη διαθέτει αγγειοσυσταλτικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με αναισθητικά τα οποία ανήκουν σε άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν συνιστά από μόνο του ένδειξη. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε τη μεταφορά της δήλωσης σχετικά με τη χρήση της μεπιβακαΐνης, όταν αντενδείκνυται η χρήση αγγειοσυσταλτικών, από την παράγραφο 4.1 στην παράγραφο 5.1 (Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες) της ΠΧΠ.

Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα τα οποία υποβλήθηκαν προς υποστήριξη των διαδικασιών ποδιατρικής δεν είναι επαρκή για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης μεπιβακαΐνης σε όλες τις εφαρμογές ποδιατρικής και εισηγήθηκε τη διαγραφή της εν λόγω ένδειξης. Η σύσταση αυτή ενισχύεται επίσης από την ανομοιογένεια που διέπει την αναγνώριση και τα επαγγελματικά δικαιώματα των ποδιάτρων στην ΕΕ.

Οι αναθεωρημένες θεραπευτικές ενδείξεις στην παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ διατυπώνονται ως εξής:

*Το {(επινοηθείσα) ονομασία και λοιπές εμπορικές ονομασίες, περιεκτικότητα, φαρμακοτεχνική μορφή} είναι ένα τοπικό αναισθητικό το οποίο ενδείκνυται για την τοπική και τοποπεριοχική αναισθησία στην οδοντιατρική χειρουργική σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών (με σωματικό βάρος περ. 20 kg).*

## Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόποι χορήγησης

### Δοσολογία

Ο ΚΑΚ πρότεινε εναρμονισμένες συστάσεις δοσολογίας βάσει των δόσεων που εξετάστηκαν στις κλινικές δοκιμές και υποστηρίχθηκαν τόσο από φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα όσο και από διεθνείς, ευρωπαϊκές και εθνικές κατευθυντήριες γραμμές.

Για τις συνιστώμενες δόσεις πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το σωματικό βάρος του ασθενή. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση ανέρχεται σε 4,4 mg/kg σωματικού βάρους, με απόλυτη μέγιστη συνιστώμενη δόση τα 300 mg. Αν χρησιμοποιούνται ηρεμιστικά για τη μείωση του άγχους του ασθενή, πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις του αναισθητικού, δεδομένου ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συνδυάζονται κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι πληροφορίες πρέπει να αποτυπώνονται στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ μέσω παραπομπής στην παράγραφο 4.5 (Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα).

Η συνιστώμενη δοσολογία στα παιδιά, η οποία ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 0,75 mg (0,025 ml) διαλύματος μεπιβακαΐνης ανά kg σωματικού βάρους, συμμορφώνεται προς τη διαδικασία του 2010 περί κοινής δράσης υπό τον συντονισμό του EMA, σύμφωνα με το άρθρο 45 του κανονισμού 1901/2006 για τα παιδιατρικά φάρμακα (AT/W/0002/pdWS/001). Η ποσότητα προς έγχυση καθορίζεται με βάση την ηλικία και το βάρος του παιδιού, καθώς και τη σοβαρότητα της επέμβασης.

Η μεπιβακαΐνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από μικροσωμικά ένζυμα και η κύρια οδός αποβολής της είναι μέσω του νεφρού. Συνεπώς, ο μεταβολισμός και η αποβολή της μεπιβακαΐνης μπορεί να μεταβληθεί σημαντικά από την παρουσία ηπατικής ή νεφρικής νόσου. Μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενδέχεται επίσης να παρατηρηθούν με την πάροδο του χρόνου. Ως προληπτικό μέτρο, λαμβάνοντας υπόψη και την έλλειψη δεδομένων όσον αφορά τον δυνητικά πιο ευαίσθητο πληθυσμό των ηλικιωμένων, για την επίτευξη αποτελεσματικής αναισθησίας πρέπει να εφαρμόζεται η χαμηλότερη δυνατή δόση.

Οι συστάσεις για χαμηλότερη δοσολογία σε ασθενείς με κακή κατάσταση υγείας και προϋπάρχουσες παθήσεις, όπως αγγειακές αποφράξεις, αρτηριοσκλήρωση ή νευρολογικές βλάβες συνδεδεμένες με τον διαβήτη, δεν τεκμηριώνονται από επαρκή δεδομένα και δεν εγκρίνονται από την CHMP. Ωστόσο, η δήλωση σχετικά με τον κίνδυνο πιθανής συσσώρευσης του προϊόντος, η οποία συνεπάγεται τοξικότητα σε ειδικούς πληθυσμούς (ηλικιωμένοι και ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία), εγκρίθηκε από την CHMP.

Η παράγραφος σχετικά με τη δοσολογία της μεπιβακαΐνης στην ποδιατρική αφαιρείται, διότι η CHMP εισηγήθηκε τη διαγραφή της εν λόγω ένδειξης.

### Τρόπος χορήγησης

Η διατύπωση για τον τρόπο χορήγησης εναρμονίστηκε σύμφωνα με την τυποποιημένη ορολογία «διήθηση και περινευρική χρήση», βάσει των απαιτήσεων της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμάκων και της Υγείας (EDQM). Οι πληροφορίες οι οποίες απευθύνονται στο ιατρικό προσωπικό σχετικά με τον τρόπο αποφυγής της διείσδυσης σε αιμοφόρα αγγεία κατά την έγχυση, όπως και οι οδηγίες σχετικά με την αποφυγή εγχύσεων σε φλεγμαίνοντες ή μολυσμένους ιστούς διατηρούνται στην ΠΧΠ. Ο ρυθμός χορήγησης 1 ml/min θεωρείται ιδανικός διότι δεν προκαλεί βλάβη στους ιστούς κατά τη διάρκεια ή μετά την αναισθησία, ούτε άλλη σοβαρή αντίδραση σε περίπτωση ακούσιας ενδοαγγειακής έγχυσης.

### **Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις**

Η μεπιβακαΐνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στο προϊόν, σε οιοδήποτε άλλο αναισθητικό τύπου αμίδης ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κατόπιν της επανεξέτασης της μεπιβακαΐνης το 2010, στο πλαίσιο διαδικασίας κοινής δράσης σύμφωνα με το άρθρο 45 του κανονισμού αριθ. 1901/2006, η χρήση της μεπιβακαΐνης αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών (και με σωματικό βάρος χαμηλότερο από 20 kg).

Λόγω της καρδιαγγειακής κατασταλτικής τους δράσης τα τοπικά αναισθητικά έχουν αρνητική ινοτρόπο και χρονοτρόπο επίδραση στο μυοκάρδιο και προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία. Ως εκ τούτου, η μεπιβακαΐνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με κολποκοιλιακές διαταραχές οι οποίες δεν αντισταθμίζονται μέσω βηματοδότη.

Σε περίπτωση υψηλής συγκέντρωσης στο αίμα, τα τοπικά αναισθητικά διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Δεδομένου ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου αυξάνεται στον εγκέφαλο, οι οδοί διέγερσης αναστέλλονται και προκαλείται καταστολή του ΚΝΣ. Μολονότι στα οδοντιατρεία τα τοπικά αναισθητικά, εφόσον χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις, δεν αλληλεπιδρούν με τα κοινά αντιεπιληπτικά φάρμακα, η κατάσταση των ασθενών με μη ελεγχόμενη επιληψία ενδέχεται να διαφέρει. Συνεπώς, τα τοπικά αναισθητικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με επιληψία οι κρίσεις των οποίων δεν ελέγχονται επαρκώς.

Ως εκ τούτου, η CHMP απεφάνθη τη συμπερίληψη των αντενδείξεων που συνοψίζονται ακολούθως:

- *Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ή σε οιοδήποτε παράγοντα τοπικών αναισθητικών τύπου αμίδης) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.*
- *Παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών (με σωματικό βάρος περ. 20 kg)*
- *Σοβαρές κολποκοιλιακές διαταραχές μη αντισταθμιζόμενες μέσω βηματοδότη*
- *Ανεπαρκώς ελεγχόμενος επιληπτικός ασθενής.*

### **Λοιπές παράγραφοι**

Στην παράγραφο 4.4, οι προειδοποιήσεις αναδιοργανώθηκαν σε πέντε κατηγορίες: ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, ηπατική νόσο, νεφροπάθεια, επιληπτικοί και ηλικιωμένοι ασθενείς. Εναρμονίστηκαν επίσης άλλες προειδοποιήσεις μη σχετιζόμενες με τις ως άνω κατηγορίες, για παράδειγμα όσες αφορούν ασθενείς με διαταραχή της πήξης του αίματος και συγχωρήγηση αντιαίμοπεταλιακών/αντιπηκτικών φαρμάκων. Επιπροσθέτως, συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση της δοσοεξαρτώμενης τοξικότητας και άλλων οξέων επειγόντων περιστατικών.

Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (παράγραφος 4.5) συνοψίζονται σε προσθετικές αλληλεπιδράσεις με άλλα τοπικά αναισθητικά, αντισταμινικά H<sub>2</sub>-υποδοχέων, ηρεμιστικά, αντιαρρυθμικά φάρμακα, αναστολείς του CYP1A2 και προπρανολόλη.

Η CHMP ενέκρινε την κοινή διατύπωση των πληροφοριών σχετικά με τη γονιμότητα, την κύηση και τη γαλουχία (παράγραφος 4.6), οι οποίες περιέχουν δεδομένα υποστηριζόμενα από προκλινικές μελέτες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα και τις θηλάζουσες μητέρες στον άνθρωπο.

Μια εναρμονισμένη έκδοση της παραγράφου 4.8 σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες εγκρίθηκε από την CHMP κατόπιν αξιολόγησης των στοιχείων της διεθνούς βάσης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και της βιβλιογραφίας, καθώς και των στοιχείων που είχαν αξιολογηθεί σε προηγούμενες Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Στην παράγραφο 4.9 σχετικά με την υπερδοσολογία, περιγράφονται δύο διαφορετικοί τύποι: η απόλυτη και η σχετική υπερδοσολογία. Μια εναρμονισμένη περιγραφή των συμπτωμάτων και της διαχείρισης της υπερδοσολογίας εγκρίθηκε κατ' εφαρμογή της κατευθυντήριας γραμμής του EMA για τις ΠΧΠ (2009).

Οι παράγραφοι 2 (Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση), 3 (Φαρμακοτεχνική μορφή), 4.7 (Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων), 5.1 (Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες), 5.2 (Φαρμακοκινητικές ιδιότητες), 6.1 (Κατάλογος εκδόχων), 6.2 (Ασυμβατότητες), 6.3 (Διάρκεια ζωής), 6.4 (Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος) 6.5 (Φύση και συστατικά του περιέκτη) και 6.6 (Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός) αποτέλεσαν αντικείμενο επικαιροποίησης σύμφωνα με την αντίστοιχη εναρμονισμένη τεκμηρίωση της ποιότητας που προβλέπεται στην Ενότητα 3 και σύμφωνα με το ισχύον πρότυπο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας.

### **Επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης**

Οι αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση. Ωστόσο, ορισμένες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο. Το φύλλο οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκε σύμφωνα με τις προτεινόμενες αλλαγές στην ΠΧΠ. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν μικρές έκτασης συντακτικές αλλαγές προκειμένου να γίνει πιο κατανοητό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **Ενότητα 3 - Ποιότητα**

Το τελικό προϊόν έχει τη μορφή διαλύματος προς έγχυση και περιέχει 30 mg/ml της δραστικής ουσίας υδροχλωρική μεπιβακαΐνη. Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Στις επικαιροποιημένες παραγράφους της ενότητας 3 περιλαμβάνονται οι εξής πληροφορίες: δραστική ουσία, έλεγχος δραστικής ουσίας, προδιαγραφή, τελικό προϊόν, περιγραφή και σύνθεση της τελικής ουσίας, παρασκευή, περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας, έγκριση ή/και αξιολόγηση της διεργασίας, έλεγχος εκδόχων, έλεγχος τελικής ουσίας, προδιαγραφές, διαδικασίες ανάλυσης, σύστημα κλεισίματος περιέκτη και σταθερότητα. Η εναρμόνιση των ζητημάτων ποιότητας του προϊόντος θεωρείται αποδεκτή και επαρκώς τεκμηριωμένη.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP**

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν για το Scandonest και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά τις παραγράφους για τις ενδείξεις, τη δοσολογία, τις αντενδείξεις, τις ειδικές προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
- Η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος, περιλαμβανομένης της υποβληθείσας τεκμηρίωσης και της επιστημονικής συζήτησης που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής.
- Επιπλέον, η επιτροπή εξέτασε τα έγγραφα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμονισμένης τεκμηρίωσης της ποιότητας του προϊόντος (Ενότητα 3).

Η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα III, για το Scandonest και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I).

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Scandonest και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.