

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Mepivacain ist ein mittellang wirkendes Lokalanästhetikum, das die Fortleitung von Nervenimpulsen durch Verminderung des Natrium(Na⁺)-Einstroms während der Fortpflanzung des Aktionspotenzials der Nerven hemmt. Scandonest enthält 30 mg/ml Mepivacainhydrochlorid.

Mepivacain wurde erstmals im Jahr 1960 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zugelassen. In der EU ist Scandonest in 22 Mitgliedstaaten (MS) über nationale Verfahren und in 5 MS (Schweden, Finnland, Portugal, Spanien, Malta) über Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen.

Am 25. August 2017 legte Septodont im Namen aller Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Europäischen Arzneimittel-Agentur eine Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG vor, um die nationale Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung, die Packungsbeilage und das Qualitätsmodul 3 der Arzneimittel Scandonest und zugehörige Bezeichnungen zu harmonisieren (siehe Anhang I des Gutachtens des CHMP).

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

In den nachstehenden Ausführungen wurden nur die wichtigsten Änderungen erörtert. Es wurden jedoch alle Abschnitte der Produktinformation harmonisiert.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat eine Zusammenfassung der Literatur und der Studien zur Stützung der Indikation „Anästhesie bei dentalen Eingriffen“ vorgelegt. Der CHMP erachtete die vorgelegten Nachweise als ausreichend für die Stützung der Indikation bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 4 Jahren (ca. 20 kg Körpergewicht).

Der CHMP ist der Auffassung, dass, wenn Vasokonstriktoren kontraindiziert sind, alternative Optionen existieren, wie z. B. andere Lokalanästhetika (Procain, Bupivacain und Lidocain), Allgemeinanästhesie und Lachgas. Der CHMP stellte fest, dass es Nachweise in der Literatur gibt, dass Mepivacain im Vergleich zu Anästhetika aus anderen pharmazeutischen Gruppen gefäßverengende Eigenschaften hat, dies jedoch für sich allein keine Indikation stellen kann. Daher empfahl der CHMP, den Hinweis bezüglich der Anwendung von Mepivacain bei einer Kontraindikation gegen Vasokonstriktoren von Abschnitt 4.1 nach Abschnitt 5.1 (pharmakodynamische Eigenschaften) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu verschieben.

Der CHMP ist der Auffassung, dass die zur Stützung der Indikation „Fußpflegeverfahren“ vorgelegten Daten nicht ausreichen, um die Wirksamkeit der Anwendung von Mepivacain für alle Fußpflege-Anwendungen zu stützen, und empfahl die Streichung dieser Indikation. Diese Empfehlung wird außerdem durch die nicht einheitliche Anerkennung und berufsrechtliche Lage des Berufsstands „Podologe“ in der EU gestützt.

Die überarbeiteten Anwendungsgebiete in Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels lauten:

{(Phantasie-)Bezeichnung und zugehörige Bezeichnungen, Stärke, Darreichungsform} ist ein Lokalanästhetikum, das bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Jahren (ca. 20 kg Körpergewicht) für die Lokal- und Lokoregionalanästhesie bei dentalen Eingriffen angewendet wird.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug harmonisierte Dosierungsempfehlungen basierend auf den in klinischen Studien untersuchten und durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Daten gestützten Dosen gemäß internationalen, europäischen und nationalen Leitlinien vor.

Für die empfohlenen Dosen muss das Körpergewicht des Patienten berücksichtigt werden. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 4,4 mg/kg Körpergewicht mit einer empfohlenen absoluten Höchstdosis von 300 mg. Wenn Sedativa zur Linderung von Angstzuständen des Patienten angewendet werden, sollten geringere Anästhetika-Dosen angewendet werden, da ein höheres Risiko für Nebenwirkungen besteht, wenn das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfende Mittel kombiniert werden. Diese Information sollte in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit einem Querverweis auf Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln) enthalten sein.

Die empfohlene Dosierung bei Kindern von durchschnittlich 0,75 mg (0,025 ml) Mepivacain-Lösung pro kg Körpergewicht steht im Einklang mit dem im Jahr 2010 unter der Federführung der EMA durchgeführten Arbeitsteilungsverfahren gemäß Artikel 45 der Verordnung 1901/2006 über Kinderarzneimittel (AT/W/0002/pdWS/001). Die zu injizierende Menge sollte anhand des Alters und des Gewichts des Kindes und des Umfangs des operativen Eingriffs bestimmt werden.

Mepivacain wird überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme metabolisiert und hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher können Metabolismus und Elimination von Mepivacain durch das Vorhandensein von Leber- oder Nierenerkrankungen erheblich verändert werden. Mit zunehmendem Alter sind außerdem pharmakokinetische Veränderungen zu beobachten. Als Vorsichtsmaßnahme und in Ermangelung von Daten bei dieser möglicherweise anfälligeren Population sollte die geringste Dosis, welche eine effiziente Anästhesie bewirkt, angewendet werden.

Die Empfehlungen zu geringeren Dosen für Patienten mit beeinträchtigtem Gesundheitszustand und Vorerkrankungen, wie z. B. Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose und diabetesbedingten Nervenschädigungen, sind nicht durch ausreichende Daten gestützt und werden vom CHMP nicht befürwortet. Der Hinweis bezüglich des Risikos einer möglichen Anreicherung des Arzneimittels, die bei besonderen Patientengruppen (ältere Patienten und Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung) zu Toxizität führen kann, wurde jedoch vom CHMP befürwortet.

Der entsprechende Abschnitt zur Dosierung für die Anwendung von Mepivacain bei Fußpflegeverfahren wird entfernt, da der CHMP die Streichung dieser Indikation unterstützte.

Art der Anwendung

Der Wortlaut für die Art der Anwendung wurde in Übereinstimmung mit den Standardbegriffen „Infiltration und perineurale Anwendung“ harmonisiert, wobei die Anforderungen des EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) berücksichtigt wurden. Informationen für medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung einer Penetration von Blutgefäßen während der Injektion sowie Anweisungen zur Vermeidung von Injektionen in entzündetes oder infiziertes Gewebe werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beibehalten. Die Geschwindigkeit von 1 ml/Minute wird als ideal angesehen, da sie während oder nach der Anästhesie zu keinen Gewebeschäden und bei einer versehentlichen Injektion in Gefäße zu keinen schwerwiegenden Reaktionen führt.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Mepivacain darf bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel, gegen andere Anästhetika vom Amidtyp oder gegen einen der sonstigen Bestandteile in der Anamnese nicht angewendet werden. Aufgrund der Überprüfung von Mepivacain während eines Arbeitsteilungsverfahrens gemäß Artikel 45 der Verordnung Nr. 1901/2006 im Jahr 2010 ist die Anwendung von Mepivacain bei Kindern unter einem Alter von 4 Jahren (und mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg) kontraindiziert.

Als das Herz-Kreislauf-System dämpfende Mittel üben Lokalanästhetika eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung auf den Herzmuskel aus und führen zu einer peripheren Vasodilatation. Dies kann zu Hypotonie und zu einem Kreislaufkollaps führen. Daher darf Mepivacain bei Patienten mit atrioventrikulären Störungen, die nicht durch einen Herzschrittmacher ausgeglichen werden, nicht angewendet werden.

Bei hohen Konzentrationen im Blut passieren Lokalanästhetika die Blut-Hirn-Schranke. Mit steigender Wirkstoffkonzentration im Gehirn werden die Erregungswege gehemmt, und es kommt zu einer Dämpfung des ZNS. Obwohl bei dentalen Eingriffen in therapeutischen Dosen gegebene Lokalanästhetika keine Wechselwirkungen mit Standard-Antiepileptika aufweisen, kann die Situation bei Patienten mit nicht eingestellter Epilepsie abweichen. Daher sollten Lokalanästhetika nicht bei Epilepsie-Patienten angewendet werden, deren Krampfanfälle schlecht eingestellt sind.

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die nachstehend zusammengefassten Gegenanzeigen aufzunehmen sind:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (oder beliebige Lokalanästhetika des Amidtyps) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,*
- *Kinder unter einem Alter von 4 Jahren (ca. 20 kg Körpergewicht),*
- *schwere Störungen der atrioventrikulären Reizleitung, die nicht durch Herzschrittmacher ausgeglichen werden,*
- *schlecht eingestellte Epilepsie-Patienten.*

Sonstige Abschnitte

In Abschnitt 4.4 wurden die Warnhinweise neu strukturiert und in fünf Kategorien unterteilt: Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, epileptische Patienten und ältere Patienten. Sonstige, nicht mit den vorstehenden Kategorien in Zusammenhang stehende Warnhinweise wurden harmonisiert, wie z. B. für Patienten mit Gerinnungsstörungen und gleichzeitiger Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulanzen. Es wurden weitere Informationen zur Behandlung einer dosisbedingten Toxizität und anderer akuter Notfälle aufgenommen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Abschnitt 4.5) wurden in additiven Wechselwirkungen mit anderen Lokalanästhetika, H₂-Antihistaminika, Sedativa, Antiarrhythmika, CYP1A2-Inhibitoren und Propranolol zusammengefasst.

Der CHMP vereinbarte einen gemeinsamen Wortlaut bezüglich Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6) mit Daten aus präklinischen Studien. Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität und zu stillenden Müttern beim Menschen vor.

Nach Beurteilung der Daten aus der globalen Pharmakovigilanz-Datenbank und der Literatur und in Übereinstimmung mit in früheren regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSURs)

beurteilten Daten vereinbarte der CHMP eine harmonisierte Version von Abschnitt 4.8 zu Nebenwirkungen.

In Abschnitt 4.9 zu Überdosierung sind zwei verschiedene Arten beschrieben: absolute und relative Überdosierung. Gemäß der EMA-Leitlinie für Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (2009) wurde eine harmonisierte Beschreibung der Symptome und der Behandlung von Überdosierungen vereinbart.

Die Abschnitte 2 (Qualitative und quantitative Zusammensetzung), 3 (Darreichungsform), 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen), 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften), 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften), 6.1 (Liste der sonstigen Bestandteile), 6.2 (Inkompatibilitäten), 6.3 (Dauer der Haltbarkeit), 6.4 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung), 6.5 (Art und Inhalt des Behältnisses) und 6.6 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) wurden gemäß ihrer jeweiligen harmonisierten Qualitätsdokumentation in Modul 3 sowie in Übereinstimmung mit der neuesten QRD-Vorlage aktualisiert.

Etikettierung und Packungsbeilage

Die an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurden in der Etikettierung durchgängig berücksichtigt, wobei einige Abschnitte der nationalen Vervollständigung überlassen wurden. Die Packungsbeilage wurde in Einklang mit den an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen aktualisiert. Außerdem wurden kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen, um die Verständlichkeit zu verbessern.

Modul 3 – Qualität

Das Fertigarzneimittel ist als Injektionslösung mit 30 mg/ml Mepivacainhydrochlorid als Wirkstoff erhältlich. Zu den sonstigen Bestandteilen gehören Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Die aktualisierten Abschnitte von Modul 3 sind: Wirkstoff, Kontrolle des Wirkstoffs, Spezifikation, Fertigarzneimittel, Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels, Herstellung, Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen, Prozessvalidierung und/oder -bewertung, Kontrolle der Hilfsstoffe, Kontrolle des Fertigarzneimittels, Spezifikationen, analytische Verfahren, Behältnis und Verschlusssystem und Stabilität. Die Harmonisierung der qualitativen Gesichtspunkte dieses Arzneimittels wird als akzeptabel und angemessen begründet erachtet.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die ermittelten Abweichungen für Scandonest und zugehörige Bezeichnungen, für die Indikationen, die Dosierung, die Gegenanzeigen, die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie für die übrigen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Der Ausschuss hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformation vorgelegten Daten, einschließlich

auf der Grundlage der vorgelegten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses, geprüft.

- Darüber hinaus hat der Ausschuss die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Stützung der vorgeschlagenen harmonisierten Qualitätsdokumentation (Modul 3) vorgelegten Daten geprüft.

Der CHMP empfahl die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage für Scandonest und zugehörige Bezeichnungen enthalten sind (siehe Abschnitt I).

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Scandonest und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an der Produktinformation, weiterhin positiv ist.