

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

La mépivacaïne est un anesthésique local à durée d'action intermédiaire qui inhibe la conduction de l'influx nerveux en réduisant le flux de sodium (Na<sup>+</sup>) pendant la propagation du potentiel d'action du nerf. Scandonest contient 30 mg/mL de chlorhydrate de mépivacaïne.

La mépivacaïne a été approuvée pour la première fois en 1960 par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis. Pour ce qui est de l'Union européenne, Scandonest est autorisé dans 22 États membres au travers de procédures nationales, et dans 5 États membres (Suède, Finlande, Portugal, Espagne, Malte) dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM).

Le 25 août 2017, Septodont, pour le compte de tous les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM), a présenté une saisine à l'Agence européenne des médicaments (EMA) au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE visant à harmoniser, entre les différentes nations, les résumés des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage, les notices ainsi que le Module 3 consacré à la qualité des médicaments Scandonest et noms associés (se reporter à l'Annexe I de l'avis du CHMP).

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Seuls les changements les plus importants sont abordés dans le détail ci-après. Toutes les rubriques des informations sur le produit ont cependant été harmonisées.

#### Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Le titulaire de l'AMM a fourni un résumé de la littérature et des études à l'appui de l'indication «anesthésie à usage dentaire». Le CHMP a estimé que les éléments de preuve fournis permettaient de justifier l'indication chez les adultes et les enfants à partir de 4 ans (20 kg de poids corporel).

Le CHMP est d'avis que dans le cas où un vasoconstricteur est contre-indiqué, d'autres options peuvent être envisagées, notamment en utilisant un autre anesthésique local (procaïne, bupivacaïne et lidocaïne), une anesthésie générale et du protoxyde d'azote. Le CHMP a noté qu'il ressort de la littérature que la mépivacaïne présente des propriétés vasoconstrictrices, contrairement à d'autres anesthésiques fabriqués par d'autres groupes pharmaceutiques; cela ne peut cependant pas constituer une indication *per se*. Le CHMP a donc recommandé que l'affirmation relative à l'utilisation de la mépivacaïne dans le cas où un vasoconstricteur est contre-indiqué devait être déplacée de la rubrique 4.1 à la rubrique 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques) du RCP.

Le CHMP estime que les données soumises à l'appui de l'indication pour des actes de podologie ne permettent pas d'établir l'efficacité de l'utilisation de la mépivacaïne dans toutes les applications podologiques et a donc recommandé la suppression de cette indication. Cette recommandation est également étayée par le manque de cohérence dans la reconnaissance et les droits professionnels des podologues dans toute l'UE.

Les indications thérapeutiques telles que révisées à la rubrique 4.1 du RCP sont les suivantes:

*{Nom (de fantaisie) et noms associés, concentration, forme pharmaceutique} est un anesthésique local indiqué pour l'anesthésie locale ou loco-régionale en pratique odonto-stomatologique chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans (d'un poids corporel de 20 kg).*

## **Rubrique 4.2 - Posologie et modes d'administration**

### Posologie

Le titulaire de l'AMM a proposé des recommandations de dosage harmonisées en fonction des doses étudiées lors des essais cliniques, soutenues par des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, et conformes aux directives internationales, européennes et nationales.

Pour les doses recommandées, le poids corporel du patient doit être pris en considération. La dose maximale recommandée est de 4,4 mg/kg de poids corporel, avec une dose maximale absolue recommandée de 300 mg. Si des sédatifs sont utilisés pour réduire l'anxiété du patient, il convient d'utiliser des doses d'anesthésique plus faibles en raison du risque accru d'effets indésirables dû à la combinaison de dépresseurs du système nerveux central (SNC). Ces informations doivent apparaître dans la rubrique 4.2 du RCP, avec une référence croisée à la rubrique 4.5 (Interactions avec d'autres médicaments).

La posologie recommandée chez les enfants, de 0,75 mg (0,025 ml) environ de solution de mépivacaïne par kg de poids corporel, est cohérente avec la procédure de répartition des tâches menée par l'EMA en 2010 conformément à l'article 45 du règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique (AT/W/0002/pdWS/001). La quantité à injecter doit être déterminée en fonction de l'âge et du poids de l'enfant, et de l'ampleur de l'intervention à réaliser.

La mépivacaïne est en grande partie métabolisée dans le foie par des enzymes microsomiques et est principalement éliminée par le rein. En conséquence, le métabolisme et l'élimination de la mépivacaïne peuvent être sensiblement altérés en présence de maladies hépatiques ou rénales. Des modifications pharmacocinétiques sont également observées avec le vieillissement. À titre de mesure préventive et en raison de l'absence de données concernant cette population potentiellement plus vulnérable, la dose la plus faible offrant une anesthésie efficace doit être appliquée.

Les recommandations relatives aux doses plus faibles pour des patients dont la santé est fragilisée et présentant des antécédents d'oblitérations vasculaires, d'artériosclérose ou d'atteintes nerveuses associées au diabète ne s'appuient pas sur des données suffisantes et ne sont pas approuvées par le CHMP. L'affirmation relative au risque d'accumulation éventuelle de produit entraînant une toxicité chez certaines populations spécifiques (personnes âgées et patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale) a cependant été confirmée par le CHMP.

La rubrique consacrée à la posologie dans le cadre de l'utilisation de la mépivacaïne lors d'actes de podologie sera supprimée, le CHMP étant en faveur d'une suppression de cette indication.

### Mode d'administration

La formulation du mode d'utilisation a été harmonisée selon les termes standard «infiltration et usage péri-neural» en tenant compte des exigences de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (DEQM). Les informations destinées au personnel médical quant à la manière d'éviter de pénétrer dans un vaisseau sanguin lors de l'injection ainsi que les instructions destinées à éviter toute injection dans des tissus enflammés ou infectés sont conservées dans le RCP. Le débit d'injection de 1 ml/min est considéré comme idéal dans la mesure où il ne provoque aucune lésion tissulaire pendant ou après l'anesthésie, ni aucune réaction grave en cas d'injection intravasculaire accidentelle.

### **Rubrique 4.3 – Contre-indications**

La mépivacaine est contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité au produit, à d'autres anesthésiques de type amide ou à l'un des excipients. À la suite de l'examen de la mépivacaine dans le cadre d'une procédure de répartition des tâches en vertu de l'article 45 du règlement (CE) n° 1901/2006 menée en 2010, l'utilisation de la mépivacaine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 4 ans (et de moins de 20 kg de poids corporel).

Les anesthésiques locaux comme les dépresseurs cardiovasculaires exercent un effet inotrope et chronotrope négatif sur le myocarde et entraînent une vasodilatation périphérique. Cela peut donner lieu à de l'hypotension et à un collapsus circulatoire. En conséquence, la mépivacaine est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles auriculoventriculaires non compensés par un stimulateur cardiaque.

En présence de concentrations sanguines élevées, les anesthésiques locaux traversent la barrière hémato-encéphalique. Dans la mesure où la concentration du médicament augmente dans le cerveau, les voies excitatrices sont inhibées et une dépression du SNC se produit. Bien que dans la pratique dentaire, les anesthésiques locaux administrés en doses thérapeutiques n'interagissent pas avec les antiépileptiques standard, la situation des patients souffrant d'épilepsie non contrôlée peut diverger. Aussi, les anesthésiques locaux ne doivent pas être utilisés chez les patients épileptiques dont les crises sont mal contrôlées.

En conséquence, le CHMP a conclu à l'ajout des contre-indications résumées ci-dessous:

- *Hypersensibilité au principe actif (ou à un anesthésique local de type amide) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;*
- *Enfants de moins de 4 ans (poids corporel de moins de 20 kg);*
- *Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sévères et non appareillés;*
- *Épilepsie non contrôlée par un traitement.*

### **Autres rubriques**

À la rubrique 4.4, les mises en garde ont été réorganisées selon cinq catégories: patients atteints de troubles cardiovasculaires, maladie hépatique, maladie rénale, épilepsie, et patients âgés. D'autres mises en garde non associées aux catégories susmentionnées ont été harmonisées, notamment pour les patients atteints de troubles de la coagulation et la co-administration de médicaments antiplaquettaires/anticoagulants. Par ailleurs, des informations sur la prise en charge de la toxicité liée à la dose et d'autres situations d'urgence aiguës ont été ajoutées.

Les interactions avec d'autres médicaments (rubrique 4.5) ont été résumées dans la catégorie des interactions combinées avec d'autres anesthésiques locaux, antihistaminiques H2, sédatifs, médicaments antiarhythmiques, inhibiteurs du CYP1A2 et propranolol.

Le CHMP est convenu d'une formulation commune concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement (rubrique 4.6) sur la base des données issues des études précliniques. Aucune donnée clinique relative à la fertilité et à l'allaitement chez l'être humain n'est disponible.

Une version harmonisée de la rubrique 4.8 consacrée aux effets indésirables a été acceptée par le CHMP après qu'il a analysé les données provenant de la base de données mondiale de pharmacovigilance et de la littérature, et dans le sens des données évaluées dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) antérieurs.

À la rubrique 4.9 consacrée au surdosage, deux différents types sont décrits: le surdosage absolu et le surdosage relatif. Une description harmonisée des symptômes et de la prise en charge du

surdosage a été convenue conformément à la directive sur la préparation d'un RCP de l'EMA (2009).

Les rubriques 2 (composition qualitative et quantitative), 3 (forme pharmaceutique), 4.7 (Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines), 5.1 (propriétés pharmacodynamiques), 5.2 (propriétés pharmacocinétiques), 6.1 (liste des excipients), 6.2 (incompatibilités), 6.3 (durée de conservation), 6.4 (précautions particulières de conservation) 6.5 (nature et contenu de l'emballage extérieur) et 6.6 (précautions particulières d'élimination et de manipulation) ont été actualisées conformément à la documentation sur la Qualité harmonisée respective fournie dans le module 3 et conformément au dernier modèle QRD.

### **Étiquetage et notice**

Les modifications apportées au RCP ont été systématiquement reportées sur l'étiquetage, mais la mise à jour de certaines rubriques a été laissée au soin de chaque État. La notice a été modifiée conformément aux modifications apportées au RCP. En outre, des changements éditoriaux mineurs ont été apportés pour améliorer la lisibilité.

### **Module 3 - Qualité**

La produit fini est présenté comme une solution injectable contenant 30 mg/ml du principe actif chlorhydrate de mépivacaïne. Les autres composants incluent du chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparation injectable. Les sections du Module 3 qui ont été mises à jour incluent: Principe actif, Contrôle du principe actif, Caractérisation, Produit fini, Description et composition du produit fini, Fabrication, Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations, Validation et/ou évaluation de procédé, Contrôle des excipients, Contrôle du produit fini, Spécifications, Procédures analytiques, Système de fermeture du conditionnement et Stabilité. L'harmonisation des aspects touchant à la qualité de ce produit est considérée comme acceptable et dûment justifiée.

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- Le comité a examiné les divergences identifiées concernant Scandonest et noms associés, les indications, la posologie, les contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi, ainsi que les autres rubriques du RCP, l'étiquetage et la notice;
- Le comité a examiné les données soumises par le titulaire de l'AMM à l'appui de la proposition d'harmonisation des Informations sur le produit, y compris en se fondant sur la documentation produite et le débat scientifique mené au sein du comité;
- En outre, le comité a examiné la documentation transmise par le titulaire de l'AMM à l'appui de la proposition d'harmonisation de la documentation sur la Qualité (Module 3);

Le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, les étiquetages et les notices figurent à l'annexe III pour Scandonest et noms associés (voir Annexe I).

Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de Scandonest et noms associés demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.