

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

La mepivacaina è un anestetico locale ad azione intermedia che inibisce la conduzione di impulsi nervosi riducendo il flusso di sodio (Na⁺) durante la propagazione del potenziale d'azione nervoso. Scandonest contiene 30mg/ml di mepivacaina cloridrato.

La mepivacaina è stata approvata per la prima volta nel 1960 dall'Organismo statunitense di controllo degli alimenti e dei farmaci (Food and Drug Administration, FDA). Nell'Unione europea, Scandonest è autorizzato in 22 Stati membri mediante procedure nazionali e in 5 Stati membri (Svezia, Finlandia, Portogallo, Spagna, Malta) tramite procedura di mutuo riconoscimento.

Il 25 agosto 2017 Septodont, per conto di tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ha presentato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di armonizzare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), l'etichettatura, il foglio illustrativo e il modulo 3 sulla qualità dei prodotti medicinali Scandonest e denominazioni associate, esistenti a livello nazionale (vedere allegato I del parere del CHMP).

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Di seguito sono discussi dettagliatamente solo i cambiamenti sostanziali. Tutti i paragrafi delle informazioni sul prodotto sono stati armonizzati.

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un riassunto della letteratura e degli studi a supporto dell'indicazione "anestesia in procedure odontoiatriche". Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha ritenuto adeguate le prove presentate a sostegno dell'indicazione in adulti e bambini a partire dai 4 anni di età (con peso corporeo di circa 20 kg).

Il CHMP ritiene che, in caso di controindicazione ai vasocostrittori, esistano opzioni alternative, quali altri anestetici locali (procaina, bupivacaina e lidocaina), l'anestesia generale e il protossido di azoto. Il CHMP ha osservato che la letteratura dimostra la presenza di caratteristiche vasocostrittive nella mepivacaina rispetto ad anestetici di altri gruppi farmaceutici, tuttavia ciò non può costituire in sé un'indicazione. Pertanto, il CHMP ha raccomandato che la dichiarazione riguardante l'uso di mepivacaina nei casi in cui il vasocostrittore sia controindicato andrebbe spostata dal paragrafo 4.1 al 5.1 (proprietà farmacodinamiche) del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Il CHMP considera che i dati presentati a supporto dell'indicazione in procedure podologiche non sono adeguati per stabilire l'efficacia dell'impiego di mepivacaina in tutte le applicazioni podologiche e ha raccomandato la cancellazione di tale indicazione. Questa raccomandazione è altresì supportata dalla mancanza di uniformità sul riconoscimento e di diritti professionali della figura del podologo nell'UE.

Le indicazioni terapeutiche aggiornate al paragrafo 4.1 del RCP sono:

{Nome (di fantasia) e denominazioni associate, dosaggio, forma farmaceutica} è un anestetico locale indicato per l'anestesia locale o loco-regionale nella chirurgia odontoiatrica in pazienti adulti, adolescenti e in bambini al di sopra dei 4 anni di età (con peso corporeo di circa 20 kg).

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto raccomandazioni posologiche armonizzate, sulla base delle dosi studiate nelle sperimentazioni cliniche e avvalorate da dati

farmacodinamici e farmacocinetici e in accordo con le linee guida internazionali, nazionali ed europee.

Per le dosi raccomandate è necessario tenere in considerazione il peso corporeo del paziente. La dose massima raccomandata è di 4,4 mg/kg di peso corporeo con una dose massima raccomandata assoluta di 300 mg. Se vengono utilizzati sedativi per ridurre l'ansia del paziente, occorre somministrare dosi minori di anestetico, in quanto combinando più depressori del sistema nervoso centrale il rischio di effetti avversi aumenta. Tali informazioni andrebbero riportate al paragrafo 4.2 del RCP con un rinvio al paragrafo 4.5 (Interazioni con altri medicinali).

La posologia raccomandata per i bambini, di 0,75 mg (0,025 ml) in media di soluzione di mepivacaina per kg di peso corporeo, è in linea con la procedura di condivisione del lavoro diretta dall'EMA nel 2010 conformemente all'articolo 45 del regolamento pediatrico 1901/2006 (AT/W/0002/pdWS/001). La quantità da iniettare deve essere determinata sulla base dell'età e del peso del bambino, nonché sull'entità dell'operazione.

La mepivacaina è metabolizzata prevalentemente nel fegato da enzimi microsomiali e la principale via di escrezione è attraverso i reni. Di conseguenza, la metabolizzazione e l'eliminazione di mepivacaina può essere fortemente alterata dalla presenza di patologie epatiche o renali. Inoltre, si osservano cambiamenti farmacocinetici con l'avanzare dell'età. In via precauzionale e a causa della mancanza di dati relativi a questa fascia di popolazione potenzialmente più vulnerabile, si raccomanda di utilizzare la dose minima necessaria per ottenere un'anestesia efficace.

Le raccomandazioni su dosi inferiori per pazienti con salute compromessa e patologie preesistenti quali obliterazioni vascolari, arteriosclerosi o danni del sistema nervoso legati al diabete non sono avvalorate da dati sufficienti e non sono approvate dal CHMP. Tuttavia, il CHMP ha approvato la dichiarazione sul rischio di possibile accumulo del prodotto con conseguente tossicità in popolazioni speciali (anziani e pazienti con compromissione epatica e renale).

Il paragrafo relativo alla posologia sull'impiego di mepivacaina in procedure podologiche verrà rimosso in quanto il CHMP ha sostenuto la cancellazione di tale indicazione.

Modo di somministrazione

Il testo sulle modalità di utilizzo è stato armonizzato con i termini standard "infiltrazione e uso perineurale" tenendo in considerazione i requisiti indicati dalla Direzione europea della qualità dei medicinali e cura della salute (DEQM). Saranno mantenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto le informazioni per il personale medico sulle modalità per evitare la penetrazione nei vasi sanguigni durante l'iniezione nonché le istruzioni su come evitare iniezioni in tessuti infetti o infiammati. La velocità di 1 ml/min è considerato ideale poiché non danneggia i tessuti durante o dopo l'anestesia e non provoca nessuna reazione grave in caso di iniezione intravascolare accidentale.

Paragrafo 4.3 – Controindicazioni

La mepivacaina è controindicata in pazienti con anamnesi di ipersensibilità al prodotto, a qualsiasi altro anestetico ammidico o ai suoi eccipienti. In seguito alla revisione della mepivacaina durante la procedura di condivisione del lavoro conformemente all'articolo 45 del regolamento n. 1901/2006, nel 2010, l'uso di mepivacaina è controindicato in bambini al di sotto dei 4 anni di età (e con peso corporeo inferiore a 20 kg).

Gli anestetici locali, in quanto depressori cardiovascolari, producono un effetto inotropo e cronotropo negativo sul miocardio e provocano vasodilatazione periferica, con conseguente possibilità di ipotensione e collasso circolatorio. Pertanto, la mepivacaina è controindicata in pazienti affetti da disturbi atrioventricolari non compensati da un pacemaker.

In presenza di alti livelli ematici, gli anestetici locali attraversano la barriera ematoencefalica. Con l'aumentare della concentrazione di medicinale nel cervello, le vie eccitatorie sono inibite e si verifica una depressione del sistema nervoso centrale. Sebbene nelle pratiche odontoiatriche gli anestetici locali somministrati in dosi terapeutiche non interagiscano con i medicinali antiepilettici standard, la situazione può essere diversa per pazienti con epilessia incontrollata. Pertanto, gli anestetici locali non dovrebbero essere utilizzati in pazienti epilettici i cui attacchi sono scarsamente controllati.

Di conseguenza, il CHMP ha ritenuto di includere le controindicazioni riassunte di seguito:

- *ipersensibilità al principio attivo (o a qualsiasi agente anestetico locale di tipo ammidico) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,*
- *bambini al di sotto dei 4 anni di età (peso corporeo di circa 20 kg),*
- *gravi patologie di conduzione atrioventricolare non compensate da pacemaker,*
- *pazienti epilettici scarsamente controllati.*

Altri paragrafi

Al paragrafo 4.4, le avvertenze sono state riorganizzate in cinque categorie: pazienti affetti da disturbi cardiovascolari, patologie epatiche, patologie renali, pazienti epilettici e anziani. Sono state armonizzate altre avvertenze non legate alle categorie precedenti, ad esempio quelle riferite a pazienti affetti da coagulopatia e co-somministrazione di medicinali antiaggreganti/anticoagulanti. Sono state incluse informazioni sulla gestione della tossicità dovuta a dosi eccessive e di altre emergenze acute.

Le interazioni con altri medicinali (paragrafo 4.5) sono state riassunte in interazioni additive con altri anestetici locali, antistaminici H2, sedativi, farmaci antiaritmici, inibitori di CYP1A2 e propranololo.

Il CHMP ha concordato una formulazione comune su fertilità, gravidanza e allattamento (paragrafo 4.6) con dati avvalorati da studi pre-clinici. Non sono disponibili dati clinici umani su fertilità e donne in allattamento.

Il CHMP ha concordato una versione armonizzata del paragrafo 4.8 sugli eventi avversi in seguito alla valutazione di dati ottenuti dalla banca dati mondiale di farmacovigilanza e dalla letteratura, in linea con i dati analizzati in rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) precedenti.

Al paragrafo 4.9 sul sovradosaggio, sono descritti due tipi diversi: sovradosaggio assoluto e relativo. È stata concordata una descrizione armonizzata dei sintomi e della gestione del sovradosaggio in conformità alle linee guida dell'EMA per la stesura del riassunto delle caratteristiche del prodotto (2009).

I paragrafi 2 (composizione qualitativa e quantitativa), 3 (forma farmaceutica), 4.7 (effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari), 5.1 (proprietà farmacodinamiche), 5.2 (proprietà farmacocinetiche), 6.1 (elenco degli eccipienti), 6.2 (incompatibilità), 6.3 (periodo di validità), 6.4 (precauzioni particolari per la conservazione), 6.5 (natura e contenuto del contenitore) e 6.6 (precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione) sono stati aggiornati in accordo con la rispettiva documentazione sulla qualità armonizzata fornita nel Modulo 3 e in linea con il formato QRD più aggiornato.

Etichettatura e foglio illustrativo

L'etichettatura è stata uniformata alle modifiche introdotte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, con alcuni paragrafi da completare a livello nazionale. Il foglio illustrativo è stato aggiornato in accordo con le modifiche apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Inoltre, sono state introdotte modifiche redazionali di lieve entità al fine di migliorare la leggibilità.

Modulo 3 - Qualità

Il prodotto finito si presenta come una soluzione per iniezione contenente come principio attivo 30 mg/ml di mepivacaina cloridrato. Sono inclusi tra gli altri ingredienti cloruro di sodio, idrossido di sodio e acqua per soluzioni iniettabili. I paragrafi aggiornati del Modulo 3 comprendono: Principio attivo, Controllo del principio attivo, Specifiche, Prodotto finito, Descrizione e composizione del medicinale finito, Produzione, Descrizione del processo di fabbricazione e dei processi di controllo, Convalida e/o valutazione del processo di produzione, Controllo degli eccipienti, Controllo del medicinale finito, Specifiche, Procedure analitiche, Sistemi di chiusura del contenitore e stabilità. L'armonizzazione degli aspetti legati alla qualità del prodotto è considerata accettabile e adeguatamente giustificata.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il Comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha valutato le divergenze identificate per Scandonest e denominazioni associate nelle indicazioni, posologia, controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, nonché nei restanti paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il comitato ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a supporto della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto, compresi quelli basati sulla documentazione presentata e sulla discussione scientifica in seno al comitato;
- inoltre, il comitato ha riesaminato la documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della documentazione armonizzata sulla qualità proposta (Modulo 3);

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Scandonest e denominazioni associate (vedere allegato I).

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Scandonest e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.