

## **Anness II**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Mepivacaine huwa anestetiku lokali li jaġixxi b'mod intermedju, li jinibixxi l-konduzzjoni ta' impulsi tan-nervituri billi jnaqqas il-fluss tas-sodju (Na<sup>+</sup>) waqt il-propagazzjoni tal-potenzjal tal-azzjoni tan-nervituri. Scandonest fih 30 mg/mL ta' kloridat ta' mepivacaine.

Mepivacaine ġie approvat għall-ewwel darba fl-1960 mill-Amministrazzjoni għall-Ikel u għall-Mediċini tal-Istati Uniti. FI-UE, Scandonest huwa awtorizzat fi 22 Stat Membru (MS) permezz ta' proċeduri nazzjonali, u f'5 MSs (l-Iżvezja, il-Finlandja, il-Portugall, Spanja, Malta) permezz ta' proċedura ta' rikonossiment reċiproku (MRP).

Fil-25 ta' Awwissu 2017, Septodont, f'isem id-detenturi kollha tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs), ipprezentat lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini referenza skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE, sabiex jiġu armonizzati s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) nazzjonali, it-tikkettar, il-fuljett ta' taġħrif u l-Modulu 3 tal-kwalità tal-prodotti mediċinali Scandonest u ismijiet assoċjati (ara Anness I tal-opinjoni tas-CHMP).

## **Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP**

It-tibdil l-aktar maġġuri biss ġie diskuss fid-dettall hawn taħt. Madankollu, ġew armonizzati s-sezzjonijiet kollha tal-PI.

### **Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi**

L-MAH ipprova sommarju tal-letteratura u studji sabiex jappoġġja l-indikazzjoni "anesteżija fi proċeduri dentali". Is-CHMP qies l-evidenza pprezentata bħala adegwata sabiex tappoġġja l-indikazzjoni fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' 4 snin (ca. 20 kg piż tal-ġisem).

Is-CHMP huwa tal-fehma li fil-każ tal-kontraindikazzjoni tal-vażokostriktur hemm għażliet alternattivi, bħal anestetiki lokali oħra (procaine, bupivacaine u lidocaine), anesteżija ġenerali u ossidu nitruż. Is-CHMP innota li hemm evidenza tal-letteratura li mepivacaine jipprovdi karatteristiċi vażokostriktivi meta mqabbel ma' anestetiki minn gruppi farmaċewtiċi oħra, madankollu dan ma jistax jikkonsisti f'indikazzjoni fiha nnifisha. Għalhekk, is-CHMP irrakkomanda li d-dikjarazzjoni dwar l-użu ta' mepivacaine meta l-vażokostriktur jiġi kontra-indikat għandha timxi minn sezzjoni 4.1 għal 5.1 (proprjetajiet farmakodinamiċi) tal-SmPC.

Is-CHMP jikkunsidra li d-data pprezentata biex tappoġġja l-indikazzjoni tal-proċeduri ta' kirodopija mhijiex adegwata biex tiġi stabbilita l-effikaċja tal-użu ta' mepivacaine għall-applikazzjonijiet kollha tal-kiropodija u rakkomanda t-tneħħija ta' din l-indikazzjoni. Din ir-rakkomandazzjoni hija wkoll appoġġjata min-nuqqas ta' konsistenza ta' rikonossiment u drittijiet professjonali tal-professjoni tal-kiropodista fl-UE kollha.

L-indikazzjonijiet terapewtiċi reveduti f'sezzjoni 4.1 tal-SmPC huma:

*{Isem (ivvintat) u ismijiet assoċjati, qawwa għamla farmaċewtika} huwa anestetiku lokali indikat għall-anesteżija lokali u lokoreġjonali f'kirurġija dentali fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal ta' età ta' l fuq minn 4 snin (c.a. 20 kg piż tal-ġisem).*

### **Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodi ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoloġija

L-MAH ippropona rakkomandazzjonijiet armonizzati għad-dożaġġ abbażi tad-dożi studjati fi provi kliniċi u appoġġjati minn data farmakodinamika u farmakokinetika u f'konformità mal-linji gwida internazzjonali, Ewropej u nazzjonali.

Għad-doži rakkomandati, għandu jiġi kkunsidrat il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Id-doża massima rakkomandata hija ta' 4.4 mg/kg tal-piż tal-ġisem b'doża rakkomandata massima assoluta ta' 300 mg. Jekk jintużaw sedattivi biex inaqqsu l-ansjetà tal-pazjent, għandhom jintużaw doži aktar baxxi tal-anestetiku, peress li hemm riskju miżjud ta' effetti avversi meta jiġu kkombinati dipressanti tas-sistema nervuża ċentrali (CNS). Din l-informazzjoni għandha tiġi riflessa fis-sezzjoni 4.2 tal-SmPC b'kontroreferenza għal sezzjoni 4.5 (Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra).

Il-pożoloġija rakkomandata fit-tfal ta' soluzzjoni medja ta' mepivacaine ta' 0.75 mg (0.025 ml) għal kull kg tal-piż tal-ġisem hija f'konformità mal-proċedura tal-kondiviżjoni ta' xogħol li tmexxiet mill-EMA fl-2010 skont l-Artikolu 45 tar-Regolament Pedjatriku 1901/2006 (AT/W/0002/pdWS/001). Il-kwantità li għandha tiġi injettata għandha tiġi determinata mill-età u l-piż tal-wild u l-kobor tal-operazzjoni.

Mepivacaine jiġi mmetabolizzat fil-biċċa l-kbira fil-fwied mill-enzimi mikrożomali u r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni hija permezz tal-kliwi. Konsegwentement, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' mepivacaine jistgħu jinbidlu b'mod konsiderevoli mill-preżenza ta' mard tal-fwied jew tal-kliwi. Huwa osservat ukoll tibdil farmakokinetiku max-xjuħija. Bħala miżura ta' prekawzjoni u minhabba nuqqas ta' data f'din il-popolazzjoni potenzjalment aktar vulnerabbli, għandha tiġi applikata d-doża l-aktar baxxa li twassal għal anesteżija effiċjenti.

Ir-rakkomandazzjonijiet dwar doži aktar baxxi għal pazjenti b'saħħa batuta u b'kondizzjonijiet preeżistenti bħal tħassir vaskulari, arterjosklerożi jew ħsara fin-nervituri relatata mad-dijabete mhumiex appoġġjati minn data suffiċjenti u mhumiex approvati mis-CHMP. Madankollu, id-dikjarazzjoni dwar ir-riskju ta' akkumulazzjoni possibbli tal-prodott li twassal għal tossiċità f'popolazzjonijiet speċjali (anzjani u pazjenti b'indeboliment tal-kliwi u tal-fwied) giet approvata mis-CHMP.

Is-sezzjoni rilevanti dwar il-pożoloġija għall-użu ta' mepivacaine fi proċedura ta' kiropodija ser titneħħa peress li s-CHMP appoġġja t-tneħħija ta' din l-indikazzjoni.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-formulazzjoni tal-kliem għall-metodu tal-użu giet armonizzata għat-termini standard "infiltrazzjoni u użu perinewrali" filwaqt li ġew ikkunsidrati r-rekwiżiti mill-EDQM (Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini u tal-Kura tas-Saħħa). L-informazzjoni għall-persunal mediku dwar kif jevitaw penetrazzjoni f'vażu waqt injezzjoni kif ukoll istruzzjonijiet sabiex jevitaw injezzjonijiet f'tessuti infjammati jew infettati nżammet fl-SmPC. Ir-rata ta' 1 ml/min titqies bħala ideali peress li din ma tipproduċix ħsara fit-tessut waqt jew wara l-anesteżija u kwalunkwe reazzjoni serja f'każ ta' injezzjoni intravaskulari aċċidentali.

#### **Sezzjoni 4.3 – Kontraindikazzjonijiet**

Mepivacaine huwa kontraindikat f'pazjenti bi storja ta' sensitività eċċessiva għall-prodott, għal kwalunkwe anestetiku ta' amide ieħor jew għal kwalunkwe eċċipjent. Bħala riżultat tar-rieżami ta' mepivacaine waqt proċedura ta' kondiviżjoni ta' xogħol skont l-Artikolu 45 tar-Regolament Nru 1901/2006, fl-2010, l-użu ta' mepivacaine huwa kontraindikat fit-tfal taħt l-età ta' 4 snin (u inqas minn 20kg ta' piż tal-ġisem).

Anestetiki lokali bħal dipressanti kardjovaskulari joħolqu effett inotropiku u kronotropiku negattiv fuq il-mijokardiku u jipproduċu vażodilazzjoni periferali. Dan jista' jwassal għal ipotensjoni u kollass ċirkulatorju. Għalhekk, mepivacaine huwa kontraindikat f'pazjenti b'disturbi atriyoventrikulari li ma jiġux ikkumpensati minn pacemaker.

Fil-preżenza ta' livelli għoljin fid-demm, l-anestetiki lokali jaqbzu l-barriera ematoenċefalika. Meta tiżdied il-konċentrazzjoni tal-medicina fil-moħħ, jiġu inibiti l-passaġġi eżerċitarji u sseħħ dipressjoni tas-CNS. Għalkemm fi Prattiki dentali, l-anestetiki lokali mogħtija f'dożaġġi terapewtiċi ma jinteraġixx ma' medicini antiepilettiċi standard, is-sitwazzjoni għal pazjenti b'epilessija mhux ikkontrollata tista' tkun differenti. Għalhekk, l-anestetiki lokali m'għandhomx jintużaw f'pazjenti epilettiċi li l-attakki ta' puplesija tagħhom ma jiġux ikkontrollati tajjeb.

Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda fl-inkluzjoni tal-kontraindikazzjonijiet li huma miġbura fil-qosor hawn taħt:

- *Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva (jew għal kwalunkwe aġent ta' anestetiku lokali tat-tip amide) jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fis-sezzjoni 6.1,*
- *Tfal taħt l-età ta' 4 snin (ca. 20 kg ta' piż tal-ġisem),*
- *Disturbi severi tal-konduzzjoni atrioventrikulari li ma jiġux ikkumpensati minn pacemaker,*
- *Pazjent epilettiku mhux ikkontrollat tajjeb.*

### **Sezzjonijiet oħra**

F'sezzjoni 4.4, it-twissijiet ġew organizzati mill-ġdid f'ħames kategoriji: pazjenti b'disturbi kardjovaskulari, marda tal-fwied, marda tal-kliewi, pazjenti epilettiċi u anzjani. Twissijiet oħra mhux relatati mal-kategoriji ta' hawn fuq ġew armonizzati, bħal għal pazjenti b'disturb tal-koagulazzjoni u l-għoti flimkien ta' medicini kontra l-pjastrini/antikoagulanti. Barra minn hekk, ġiet inkluża informazzjoni dwar l-immaniġġjar ta' tossiċità relatata mad-doża u emerġenzi akuti oħra.

L-interazzjonijiet ma' prodotti medicinali oħra (sezzjoni 4.5) ingabru fil-qosor f'interazzjonijiet addittivi ma' anestetiki lokali oħra, H2, antiistamini, sedattivi, medicini antiaritmici, inibituri ta' CYP1A2 u propranolol.

Is-CHMP qabel dwar formulazzjoni ta' kliem komuni, dwar fertilità, tqala u treddiġħ (sezzjoni 4.6) b'data appoġġjata minn studji prekliniċi. M'hemm l-ebda data disponibbli fil-bnedmin dwar il-fertilità u ommijiet li jkunu qed iredgħu.

Sar qbil mis-CHMP dwar verżjoni armonizzata tas-sezzjoni 4.8 tal-avvenimenti avversi wara valutazzjoni tad-data minn bażi ta' data ta' farmakoviġilanza globali u letteratura u f'konformità mad-data vvalutata f'rapporti perjodiċi preċedenti ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSURs).

F'sezzjoni 4.9 dwar doża eċċessiva, hemm deskritti żewġ tipi differenti, doża eċċessiva assoluta u relattiva. Sar qbil dwar deskrizzjoni armonizzata tas-sintomi u l-immaniġġjar ta' doża eċċessiva skont il-linja gwida tal-SmPC tal-EMA (2009).

Sezzjonijiet 2 (għamla kwalitattiva u kwantitattiva), 3 (għamla farmaċewtika), 4.7 (Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni), 5.1 (proprjetajiet farmakodinamiċi), 5.2 (proprjetajiet farmakokinetiċi), 6.1 (lista ta' eċċipjenti), 6.2 (inkompatibbiltajiet), 6.3 (żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali), 6.4 (prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna), 6.5 (in-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih) u 6.6 (prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġjar ieħor) ġew aġġornati f'konformità mad-dokumentazzjoni tal-Kwalità armonizzata rispettiva tagħhom ipprovduta f'modulu 3 u f'konformità mal-aħħar mudell tal-QRD.

## **Tikkettar u Fuljett ta' Tagħrif**

Tibdil introdott fl-SmPC ġie rifless b'mod konsistenti fit-tikkettar, b'xi sezzjonijiet li thallew biex jimtlew fuq livell nazzjonali. Il-fuljett ta' tagħrif (PL) ġie aġġornat b'konformità mal-bidliet li saru għall-SmPC. Barra minn hekk ġew introdotti bidliet editorjali zgħar biex ikun jista' jinqara aħjar.

## **Modulu 3 - Kwalità**

Il-prodott finali huwa pprezentat bħala soluzzjoni għall-injezzjoni li fiha 30 mg/ml ta' kloridat ta' mepivacaine bħala sustanza attiva. Sustanzi mhux attivi oħra jinkludu klorur tas-sodju, idrossidu tas-sodju u ilma għall-injezzjoni. Is-sezzjonijiet aġġornati tas-sezzjonijiet ta' Modulu 3 jinkludu: Sustanza attiva, Kontroll tas-sustanza attiva, Speċifikazzjoni, Prodott finali, Deskrizzjoni u kompożizzjoni tas-sustanza finali, Manifattura, Deskrizzjoni tal-proċess ta' manifattura u kontrolli tal-proċess, Validazzjoni u/jew evalwazzjoni tal-proċess, Kontroll tal-Eċċipjenti, Kontroll tas-Sustanza finali, Speċifikazzjonijiet, Proċeduri analitiċi, Sistema ta' Għeluq u Stabbiltà tal-Kontenitur. L-armonizzazzjoni tal-aspetti tal-kwalità ta' dan il-prodott titqies bħala aċċettabbli u ġġustifikata b'mod adegwat.

## **Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati għal Scandonest u ismijiet assoċjati, għall-indikazzjonijiet, il-pożoloġija, il-kontraindikazzjonijiet, it-twissijiet speċjali u l-prekawzjoni għall-użu, kif ukoll is-sezzjonijiet li jifdal tal-SmPC, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif;
- Il-Kumitat irrieżamina d-data pprezentata mill-MAH li tappoġġja l-armonizzazzjoni proposta tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott, inkluż abbażi tad-dokumentazzjoni pprezentata u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat;
- Barra minn hekk, il-Kumitat irrieżamina d-dokumentazzjoni pprezentata mill-MAH bħala appoġġ għad-Dokumentazzjoni dwar il-kwalità armonizzata proposta (Modulu 3);

Is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Scandonest u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Scandonest u ismijiet assoċjati għadu favorevoli, soġġett għat-tibdil maqbul fl-infurmazzjoni dwar il-prodott.