

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Mepivacaïne is een intermediair werkend lokaal anestheticum, dat de geleiding van zenuwimpulsen remt door de natriumstroom (Na⁺-stroom) tijdens de propagatie van het zenuwactiepotentiaal te verlagen. Scandonest bevat 30 mg/ml mepivacaïnehydrochloride.

Mepivacaïne werd in 1960 voor het eerst goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration. In de EU is Scandonest in 22 lidstaten goedgekeurd via nationale procedures en in 5 lidstaten (Finland, Malta, Portugal, Spanje, Zweden) via een procedure voor wederzijdse erkenning (MRP).

Op 25 augustus 2017 diende Septodont namens alle houders van de vergunning voor het in de handel brengen bij het Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in, om de nationale samenvatting van de productkenmerken (SPC), de etikettering, de bijsluiters en kwaliteitsmodule 3 van het geneesmiddel Scandonest en verwante namen te harmoniseren (zie bijlage I van het CHMP-advies).

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Alleen de belangrijkste wijzigingen worden hieronder uitvoerig besproken. Alle rubrieken van de productinformatie zijn echter geharmoniseerd.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

De vergunninghouder heeft een samenvatting van de literatuur en onderzoeken ingediend ter ondersteuning van de indicatie "anesthesie bij tandheelkundige procedures". Het CHMP achtte het ingediende bewijs toereikend ter ondersteuning van de indicatie bij volwassenen en bij kinderen vanaf vier jaar oud (lichaamsgewicht ca. 20 kg).

Het CHMP is van mening dat er bij een contra-indicatie voor vasoconstrictoren alternatieve opties beschikbaar zijn, zoals andere lokale anesthetica (procaïne, bupivacaïne en lidocaïne), algehele anesthesie en distikstofoxide. Het CHMP merkte op dat uit de literatuur blijkt dat mepivacaïne vasoconstrictieve eigenschappen heeft die bij anesthetica uit andere farmaceutische groepen niet worden waargenomen, maar dit kan op zichzelf geen indicatie vormen. Het CHMP adviseerde daarom dat de opmerking met betrekking tot het gebruik van mepivacaïne bij een contra-indicatie voor vasoconstrictoren wordt verplaatst van rubriek 4.1 naar rubriek 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen) van de SPC.

Het CHMP is van oordeel dat de ingediende gegevens ter ondersteuning van de indicatie voor chiroprische procedures niet voldoende zijn om de werkzaamheid van mepivacaïne voor alle chiroprische toepassingen vast te stellen en adviseerde deze indicatie te schrappen. Deze aanbeveling wordt ook ondersteund door de verschillen met betrekking tot de erkenning en professionele rechten van het beroep van chiroprist in de EU.

De gewijzigde therapeutische indicaties in rubriek 4.1 van de SPC zijn:

{(Fantasie)naam en verwante namen, sterkte, farmaceutische vorm} is een lokaal anestheticum geïndiceerd voor de lokale en locoregionale anesthesie bij tandheelkundige operaties bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan vier jaar (lichaamsgewicht ca. 20 kg).

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Dosering

De vergunninghouder stelde geharmoniseerde doseringsaanbevelingen voor op basis van de doses die in klinische proeven zijn onderzocht en die werden ondersteund door farmacodynamische en farmacokinetische gegevens en in overeenstemming waren met de internationale, Europese en nationale richtsnoeren.

Voor de aanbevolen doses dient rekening te worden gehouden met het lichaamsgewicht van de patiënt. De maximaal aanbevolen dosis is 4,4 mg/kg lichaamsgewicht met een absolute maximaal aanbevolen dosis van 300 mg. Als er sedativa worden gebruikt om de patiënt minder angstig te maken, moeten lagere doses van het anestheticum worden toegediend, aangezien er een verhoogd risico op bijwerkingen bestaat bij gecombineerd gebruik met middelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) dempen. Deze informatie dient te worden opgenomen in rubriek 4.2 van de SPC met een kruisverwijzing naar rubriek 4.5 (Interacties met andere geneesmiddelen).

De aanbevolen dosering van gemiddeld 0,75 mg (0,025 ml) mepivacaine-oplossing per kg lichaamsgewicht bij kinderen is in lijn met de samenwerkingsprocedure in overeenstemming met artikel 45 van de pediatrische verordening (Verordening (EG) nr. 1901/2006 (AT/W/0002/pdWS/001)) die in 2010 onder leiding van het EMA plaatsvond. De te injecteren hoeveelheid moet worden vastgesteld op basis van de leeftijd en het gewicht van het kind en de omvang van de operatie.

Mepivacaine wordt grotendeels in de lever gemetaboliseerd door microsomale enzymen en de belangrijkste uitscheidingsweg is via de nieren. Derhalve kunnen het metabolisme en de eliminatie van mepivacaine significant gewijzigd zijn door de aanwezigheid van lever- of nieraandoeningen. Er worden ook farmacokinetische veranderingen waargenomen bij het ouder worden. Uit voorzorg en wegens het ontbreken van gegevens in deze potentieel gevoeliger populatie dient de laagste dosis die nog tot een doeltreffende anesthesie leidt, te worden toegediend.

De aanbevelingen over lagere doses voor patiënten met een verminderde gezondheid en reeds bestaande aandoeningen zoals vasculaire obliteratie, arteriosclerose of diabetes-gerelateerde zenuwbeschadiging worden niet ondersteund door voldoende gegevens en worden niet door het CHMP onderschreven. De opmerking met betrekking tot het risico op mogelijke ophoping van het middel die leidt tot toxiciteit in speciale populaties (ouderen en patiënten met nier- en leverinsufficiëntie) wordt echter wel door het CHMP onderschreven.

De desbetreffende rubriek over de dosering voor het gebruik van mepivacaine bij chiropodische procedures wordt verwijderd aangezien het CHMP het schrappen van deze indicatie ondersteunde.

Wijze van toediening

De formulering voor de gebruiksaanwijzing werd geharmoniseerd tot de standaardtermen "infiltratie en perineuraal gebruik", rekening houdend met de eisen van het EDQM (Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg). Informatie voor het medisch personeel over het vermijden van penetratie van bloedvaten tijdens het injecteren en instructies om injecties in ontstoken of geïnfecteerd weefsel te vermijden, blijven in de SPC vermeld staan. De snelheid van 1 ml/min wordt ideaal geacht aangezien er dan tijdens of na de anesthesie geen weefselschade optreedt en in het geval van onbedoelde intravasculaire injectie geen ernstige reacties optreden.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Mepivacaïne is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het middel, voor andere amide-anesthetica of voor (een van) de hulpstoffen. Als gevolg van de beoordeling van mepivacaïne tijdens een samenwerkingsprocedure in overeenstemming met artikel 45 van Verordening (EG) nr. 1901/2006, die in 2010 plaatsvond, is het gebruik van mepivacaïne gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan vier jaar (en met een lichaamsgewicht van minder dan 20 kg).

Lokale anesthetica als cardiovasculaire dempende middelen hebben een negatief inotrop en chronotrop effect op het myocard en veroorzaken perifere vasodilatatie. Dit kan leiden tot hypotensie en circulatoire collaps. Mepivacaïne is derhalve gecontra-indiceerd bij patiënten met atrioventriculaire aandoeningen die niet worden gecompenseerd door middel van een pacemaker.

Bij hoge bloedconcentraties passeren lokale anesthetica de bloed-hersenbarrière. Naarmate de geneesmiddelconcentratie in de hersenen stijgt, worden de prikkelopwekkende routes geremd en treedt CZS-onderdrukking op. In de tandheelkundige praktijk treedt bij gebruik van lokale anesthetica toegediend in therapeutische doseringen geen interactie op met standaard anti-epileptische geneesmiddelen, maar voor patiënten met niet-gestabiliseerde epilepsie kan de situatie anders zijn. Lokale anesthetica mogen derhalve niet worden gebruikt bij epileptische patiënten bij wie de aanvallen onvoldoende gestabiliseerd zijn.

Het CHMP besloot derhalve de hieronder samengevatte contra-indicaties op te nemen:

- *overgevoeligheid voor de werkzame stof (of lokale anesthetica van het amidetype) of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;*
- *kinderen jonger dan vier jaar (lichaamsgewicht ca. 20 kg);*
- *ernstige aandoeningen in verband met de atrioventriculaire geleiding die niet worden gecompenseerd door middel van een pacemaker;*
- *patiënten met onvoldoende gestabiliseerde epilepsie.*

Overige rubrieken

In rubriek 4.4 zijn de waarschuwingen herschikt in vijf categorieën: patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, patiënten met leveraandoeningen, patiënten met nieraandoeningen, epileptische patiënten en oudere patiënten. Andere waarschuwingen die geen betrekking hebben op de bovenstaande categorieën werden geharmoniseerd, bijvoorbeeld voor patiënten met een coagulatiestoornis bij gelijktijdige toediening van bloedplaatjesaggregatieremmers/antistollingsmiddelen. Daarnaast is informatie over de behandeling van dosisgerelateerde toxiciteit en andere acute noodsituaties opgenomen.

Interacties met andere geneesmiddelen (rubriek 4.5) zijn samengevat in additieve interacties met andere lokale anesthetica, H₂-antihistaminica, sedativa, antiaritmica, CYP1A2-remmers en propranolol.

Het CHMP stemde in met een gemeenschappelijke formulering over vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding (rubriek 4.6) met gegevens die worden ondersteund door preklinische onderzoeken. Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid en borstvoeding bij de mens.

Na beoordeling van gegevens afkomstig uit de wereldwijde databank inzake geneesmiddelenbewaking en de literatuur en in overeenstemming met gegevens die in eerdere periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) werden beoordeeld, stemde het CHMP in met een geharmoniseerde versie van rubriek 4.8 over bijwerkingen.

In rubriek 4.9 over overdosering worden twee verschillende soorten overdosering beschreven: absolute en relatieve overdosering. Er is een geharmoniseerde beschrijving van de symptomen en de behandeling van overdosering overeengekomen in overeenstemming met het SPC-richtsnoer van het EMA (2009).

Rubriek 2 (Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling), rubriek 3 (Farmaceutische vorm), rubriek 4.7 (Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen), rubriek 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen), rubriek 5.2 (Farmacokinetische eigenschappen), rubriek 6.1 (Lijst van hulpstoffen), rubriek 6.2 (Gevalen van onverenigbaarheid), rubriek 6.3 (Houdbaarheid), rubriek 6.4 (Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren), rubriek 6.5 (Aard en inhoud van de verpakking) en rubriek 6.6 (Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies) zijn bijgewerkt overeenkomstig de desbetreffende, in module 3 verstrekte geharmoniseerde kwaliteitsdocumentatie en overeenkomstig de huidige QRD-sjabloon.

Etikettering en bijsluiter

De in de SPC aangebrachte wijzigingen kwamen consistent tot uiting in de etikettering, hoewel enkele rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd. De bijsluiter werd overeenkomstig de in de SPC aangebrachte veranderingen gewijzigd. Daarnaast werden kleine redactionele wijzigingen aangebracht om de leesbaarheid te verbeteren.

Module 3 – Kwaliteit

Het eindproduct is verkrijgbaar in de vorm van een oplossing voor injectie die als werkzame stof 30 mg/ml mepivacaïnehydrochloride bevat. Andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumhydroxide en water voor injectie. De bijgewerkte rubrieken van module 3 zijn: Werkzame stoffen, Controle van de werkzame stoffen, Specificatie, Eindproduct, Beschrijving en samenstelling van het eindproduct, Fabricage, Beschrijving van het fabricageprocedé en van de procesbewaking, Procesvalidatie en/of -evaluatie, Controle van de hulpstoffen, Controle van het eindproduct, Specificaties, Analyseprocedures, Sluitsysteem van de verpakking en Houdbaarheid. De harmonisatie van de kwaliteitsaspecten van dit middel wordt aanvaardbaar en op toereikende wijze onderbouwd geacht.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht genomen;
- het CHMP heeft de vastgestelde verschillen voor Scandonest en verwante namen, met betrekking tot de indicaties, dosering, contra-indicaties, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, alsmede de overige rubrieken van de SPC, de etikettering en de bijsluiter in acht genomen;
- het CHMP heeft de door de vergunninghouder overgelegde gegevens ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie, waaronder gegevens op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP, beoordeeld;
- daarnaast heeft het CHMP de door de vergunninghouder ingediende documentatie ter ondersteuning van de voorgestelde geharmoniseerde kwaliteitsdocumentatie (module 3) beoordeeld,

adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn weergegeven in bijlage III voor Scandonest en verwante namen (zie bijlage I).

Het CHMP concludeerde dat de baten-risicoverhouding van Scandonest en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.