

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

A mepivacaína é um anestésico local de ação intermédia, que inibe a condução dos impulsos nervosos ao reduzir o fluxo de sódio (Na⁺) durante a propagação do potencial de ação do nervo. Scandonest contém 30 mg/ml de cloridrato de mepivacaína.

A mepivacaína foi aprovada pela primeira vez em 1960 pela Food and Drug Administration (Autoridade da segurança alimentar e farmacêutica) dos Estados Unidos. Na UE, Scandonest está autorizado em 22 Estados-Membros (EM) através de procedimentos nacionais e em 5 EM (Espanha, Finlândia, Malta, Portugal, Suécia) através do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM).

Em 25 de agosto de 2017, a Septodont, em nome de todos os titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM), apresentou à Agência Europeia de Medicamentos uma consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, a fim de harmonizar o Resumo das Características do Medicamento (RCM), a Rotulagem, o Folheto Informativo e o Módulo 3 da qualidade de Scandonest e nomes associados (ver Anexo I do parecer do CHMP).

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Apenas as alterações mais importantes foram discutidas em pormenor abaixo. No entanto, todas as secções da informação do medicamento foram harmonizadas.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O titular da AIM forneceu um resumo da literatura e estudos para fundamentar a indicação «anestesia em procedimentos odontológicos». O CHMP considerou que as evidências apresentadas são adequadas para fundamentar a indicação em adultos e crianças a partir dos 4 anos de idade (cerca de 20 kg de peso corporal).

O CHMP entende que, em caso de contra-indicação de vasoconstritores, existem opções alternativas, tais como outros anestésicos locais (procaína, bupivacaína e lidocaína), anestesia geral e protóxido de azoto. O CHMP observou que existem evidências da literatura de que a mepivacaína possui características vasoconstritoras, em comparação com anestésicos de outros grupos farmacêuticos. No entanto, tal não pode constituir uma indicação por si só. Por conseguinte, o CHMP recomendou que a declaração relativa à utilização da mepivacaína quando um vasoconstritor é contra-indicado seja transferida da secção 4.1 para a secção 5.1 (Propriedades farmacodinâmicas) do RCM.

O CHMP considera que os dados apresentados em apoio da indicação para procedimentos de quiropodia não são adequados para estabelecer a eficácia da utilização da mepivacaína em todas as aplicações da quiropodia, pelo que recomendou a eliminação desta indicação. Esta recomendação também é sustentada pela inconsistência no reconhecimento e nos direitos profissionais do quiropodista em toda a UE.

As indicações terapêuticas revistas na secção 4.1 do RCM são:

{Nome (de fantasia) e nomes associados, dosagem forma farmacêutica} é um anestésico local indicado para a anestesia local e locorreional em cirurgia dentária em adultos, adolescentes e crianças com mais de 4 anos de idade (cerca de 20 kg de peso corporal).

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Posologia

O titular da AIM propôs recomendações posológicas harmonizadas tendo por base as doses estudadas em ensaios clínicos, suportadas por dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos e em linha com as diretrizes internacionais, europeias e nacionais.

Para as doses recomendadas, o peso corporal do doente deve ser tido em consideração. A dose máxima recomendada é de 4,4 mg/kg de peso corporal com uma dose máxima absoluta recomendada de 300 mg. Se forem utilizados sedativos para reduzir a ansiedade do doente, devem ser utilizadas doses mais baixas do anestésico, pois existe um risco aumentado de efeitos adversos quando são combinados depressores do sistema nervoso central (SNC). Esta informação deve ser refletida na secção 4.2 do RCM, com uma referência cruzada à secção 4.5 (Interações medicamentosas).

A posologia recomendada de uma média de 0,75 mg (0,025 ml) de solução de mepivacaína por kg de peso corporal para crianças está em linha com o procedimento de partilha de trabalho levado a cabo pela EMA em 2010, em conformidade com o artigo 45.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico (AT/W/0002/pdWS/001). A quantidade a injetar deve ser determinada em função da idade e do peso da criança e pela magnitude do procedimento.

A mepivacaína é metabolizada principalmente no fígado pelas enzimas microssomais e a principal via de excreção é a via renal. Consequentemente, o metabolismo e a eliminação da mepivacaína podem ser significativamente alterados pela presença de doenças hepáticas ou renais. São observadas também alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento. Como medida de precaução, e devido à falta de dados nesta população potencialmente mais vulnerável, deve ser aplicada a dose mais baixa que produza uma anestesia eficaz.

As recomendações relativas a doses mais baixas para doentes com saúde reduzida e doenças preexistentes, tais como destruição vascular, arteriosclerose ou lesões nervosas associadas à diabetes, não são sustentadas por dados suficientes e, por conseguinte, não são aprovadas pelo CHMP. No entanto, o CHMP aprovou a declaração relativa ao risco de a possível acumulação do medicamento resultar em toxicidade em populações especiais (idosos e doentes com compromisso renal e hepático).

A secção de posologia relevante para a utilização da mepivacaína em procedimentos de quiropodia será removida, uma vez que o CHMP apoiou a eliminação desta indicação.

Modo de administração

A redação relativa ao método de utilização foi harmonizada para a terminologia comum «infiltração e via perineural», tendo em consideração os requisitos da EDQM (Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde). As informações direcionadas ao pessoal médico sobre como evitar a penetração de um vaso sanguíneo durante a injeção e as instruções para evitar injeções em tecidos inflamados ou infetados são mantidas no RCM. A velocidade de injeção de 1 ml/min é considerada ideal, uma vez que não produz danos nos tecidos durante ou após a anestesia nem qualquer reação grave em caso de injeção intravascular acidental.

Secção 4.3 – Contraindicações

A mepivacaína é contraindicada em doentes com antecedentes de hipersensibilidade ao medicamento, a qualquer outro anestésico do tipo amida ou a qualquer um dos excipientes do medicamento. Em resultado da revisão da mepivacaína durante um procedimento de partilha de trabalho, em conformidade com o artigo 45.º do Regulamento n.º 1901/2006, em 2010, a utilização da mepivacaína

é contraindicada em crianças com menos de 4 anos de idade (e com menos de 20 kg de peso corporal).

Os anestésicos locais, como os depressores miocárdicos, exercem um efeito inotrópico e cronotrópico negativo no miocárdio e produzem vasodilatação periférica. Isto pode levar a hipotensão e a colapso circulatório. Por conseguinte, a mepivacaína é contraindicada em doentes com perturbações da condução auriculoventricular não compensadas por um *pacemaker*.

Na presença de níveis sanguíneos elevados, os anestésicos locais atravessam a barreira hematoencefálica. À medida que a concentração do medicamento aumenta no cérebro, as vias excitatórias são inibidas e ocorre a depressão do SNC. Embora os anestésicos locais administrados em dosagens terapêuticas não interajam com os medicamentos antiepiléticos padrão em procedimentos dentários, a situação para os doentes com epilepsia não controlada pode ser diferente. Assim sendo, os anestésicos locais não devem ser utilizados em doentes epiléticos cujas crises estejam mal controladas.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que devem ser incluídas as contraindicações resumidas abaixo:

- *Hipersensibilidade à substância ativa (ou a qualquer agente anestésico local do tipo amida) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.*
- *Crianças com menos de 4 anos de idade (cerca de 20 kg de peso corporal).*
- *Perturbações graves da condução auriculoventricular não compensadas por um pacemaker.*
- *Doentes epiléticos mal controlados.*

Outras secções

Na secção 4.4, as advertências foram reorganizadas em cinco categorias: doentes com perturbações cardiovasculares, doentes com compromisso hepático, doentes com compromisso renal, doentes epiléticos e doentes idosos. Foram harmonizadas outras advertências não relacionadas com as categorias acima, nomeadamente para os doentes com perturbações da coagulação sanguínea e a coadministração de medicamentos antiplaquetários/anticoagulantes. Além disso, foram incluídas informações sobre o tratamento da toxicidade relacionada com a dose e outras emergências agudas.

As interações medicamentosas (secção 4.5) foram sintetizadas em interações aditivas com outros anestésicos locais, anti-histamínicos H2, sedativos, antiarrítmicos, inibidores do CYP1A2 e propranolol.

O CHMP chegou a acordo sobre uma redação comum relativa à fertilidade, gravidez e aleitamento (secção 4.6), com dados fundamentados por estudos pré-clínicos. Não estão disponíveis dados clínicos sobre a fertilidade e mães a amamentar em seres humanos.

Foi acordada pelo CHMP uma versão harmonizada dos acontecimentos adversos da secção 4.8 após a avaliação dos dados da base de dados global de farmacovigilância e da literatura, e em linha com os dados avaliados em relatórios periódicos de segurança (RPS) anteriores.

Na secção 4.9 são descritos dois tipos de sobredosagem diferentes: a sobredosagem absoluta e a sobredosagem relativa. Foi acordada uma descrição harmonizada dos sintomas e do tratamento da sobredosagem em conformidade com a diretriz da EMA relativa ao RCM (2009).

As secções 2 (Composição qualitativa e quantitativa), 3 (Forma farmacêutica), 4.7 (Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas), 5.1 (Propriedades farmacodinâmicas), 5.2 (Propriedades farmacocinéticas), 6.1 (Lista dos excipientes), 6.2 (Incompatibilidades), 6.3 (Prazo de validade), 6.4 (Precauções especiais de conservação) 6.5 (Natureza e conteúdo do recipiente) e 6.6 (Precauções

especiais de eliminação e manuseamento) foram atualizadas em linha com a respetiva documentação de qualidade harmonizada fornecida no módulo 3 e em linha com o último modelo QRD.

Rotulagem e Folheto Informativo

As alterações introduzidas no RCM foram refletidas na rotulagem de forma consistente; porém, algumas secções foram deixadas para preenchimento a nível nacional. O Folheto Informativo (FI) foi alterado de acordo com as alterações efetuadas ao RCM. Para além disso, foram efetuadas pequenas alterações editoriais para melhorar a legibilidade.

Módulo 3 – Qualidade

O medicamento acabado é apresentado na forma de solução injetável contendo 30 mg/ml de cloridrato de mepivacaína como substância ativa. Os outros componentes são cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. As secções atualizadas do Módulo 3 incluem: Substância ativa, Controlo da substância ativa, Especificação, Produto acabado, Descrição e composição do produto acabado, Fabrico, Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo, Validação e/ou avaliação do processo, Controlo dos excipientes, Controlo do produto acabado, Especificações, Procedimentos analíticos, Sistema de fecho do recipiente e Estabilidade. A harmonização dos aspetos de qualidade deste medicamento é considerada aceitável e adequadamente justificada.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE;
- O Comité teve em conta as divergências identificadas relativamente a Scandonest e nomes associados no que respeita às indicações terapêuticas, posologia, contra-indicações e advertências e precauções especiais de utilização, bem como às restantes secções do RCM, Rotulagem e Folheto Informativo;
- O Comité analisou os dados apresentados pelo titular da AIM em apoio à harmonização proposta da informação do medicamento, nomeadamente com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité;
- O Comité analisou ainda a documentação apresentada pelo titular da AIM em apoio à documentação harmonizada proposta sobre a qualidade (Módulo 3);

O CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para Scandonest e nomes associados (ver Anexo I).

O CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Scandonest e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.