

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Mepiwakaina jest średniodługo działającym środkiem miejscowo znieczulającym, który hamuje przewodzenie impulsów nerwowych w wyniku zmniejszenia przepływu sodu (Na^+) podczas propagacji potencjału czynnościowego nerwów. Scandonest zawiera 30 mg/ml chlorowodoru mepiwakainy.

Mepiwakaina została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu w 1960 r. przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). W UE Scandonest jest dopuszczony do obrotu w 22 państwach członkowskich w drodze procedur krajowych, a w 5 państwach członkowskich (Szwecja, Finlandia, Portugalia, Hiszpania i Malta) w drodze procedury wzajemnego uznawania (MRP).

25 sierpnia 2017 r. firma Septodont w imieniu wszystkich podmiotów odpowiedzialnych przedstawiła Europejskiej Agencji Leków wniosek na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu ujednolicenia krajowych charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), etykiet, ulotek informacyjnych i modułu 3 dotyczącego jakości dla produktów leczniczych Scandonest i nazw produktów związanych (patrz załącznik I do opinii CHMP).

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Poniżej omówiono szczegółowo jedynie najważniejsze zmiany. Ujednolicone zostały jednak wszystkie części druków informacyjnych.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedstawił podsumowanie literatury i badań na poparcie wskazania „Znieczulenie w zabiegach stomatologicznych”. CHMP uznał przekazane dowody za odpowiednie dla potwierdzenia wskazania u osób dorosłych i u dzieci w wieku od 4 lat (o masie ciała ok. 20 kg).

CHMP jest zdania, że w przypadku przeciwwskazania do stosowania środków obkurczających naczynia istnieją możliwości alternatywne, na przykład inne środki miejscowo znieczulające (prokaina, bupiwakaina i lidokaina), znieczulenie ogólne i podtlenek azotu. CHMP stwierdził, że istnieją dowody literaturowe potwierdzające, że mepiwakaina posiada właściwości obkurczające naczynia w porównaniu ze środkami znieczulającymi z innych grup farmaceutycznych, nie może to jednak samo w sobie stanowić wskazania. Z tego względu CHMP zalecił przeniesienie stwierdzenia dotyczącego stosowania mepiwakainy w przypadku przeciwwskazań do stosowania środków obkurczających naczynia z punktu 4.1 do 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne) ChPL.

CHMP uznał, że dane przedstawione na poparcie zabiegów podologicznych nie są odpowiednie do stwierdzenia skuteczności stosowania mepiwakainy w przypadku wszystkich zastosowań podologicznych i zalecił usunięcie tego wskazania. Zalecenie to wynika również z niespójności w uznawaniu zawodu podologa w UE i jego prawach zawodowych.

Poprawione wskazania do stosowania w punkcie 4.1 ChPL są następujące:

{Nazwa (własna) i nazwy produktów związanych, postać farmaceutyczna} jest środkiem miejscowo znieczulającym do znieczulenia miejscowego i miejscowo-regionalnego w zabiegach stomatologicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 4. roku życia (o masie ciała ok. 20 kg).

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicenie zaleceń dotyczących dawkowania na podstawie dawek ocenianych w badaniach klinicznych i potwierdzonych danymi farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi oraz zgodnych z międzynarodowymi, europejskimi i krajowymi wytycznymi.

Zalecane dawki muszą uwzględniać masę ciała pacjenta. Maksymalna zalecana dawka wynosi 4,4 mg/kg masy ciała, przy czym bezwzględna maksymalna zalecana dawka to 300 mg. W przypadku stosowania leków uspokajających w celu zmniejszenia niepokoju pacjenta należy stosować mniejsze dawki środka znieczulającego z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych w przypadku łącznego stosowania środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Informacje te należy uwzględnić w punkcie 4.2 ChPL z odniesieniem do punktu 4.5 (Interakcje z innymi lekami).

Zalecane dawkowanie u dzieci wynoszące średnio 0,75 mg (0,025 ml) roztworu mepiwakainy na kg masy ciała jest zgodne z procedurą podziału pracy prowadzoną przez EMA w 2010 r. zgodnie z art. 45 rozporządzenia 1901/2006 w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii (AT/W/0002/pdWS/001). Ilość, jaka ma zostać wstrzyknięta, należy ustalić na podstawie wieku i masy ciała dziecka oraz skali zabiegu.

Mepiwakaina jest metabolizowana głównie w wątrobie przez enzymy mikrosomalne, a wydalana jest przede wszystkim przez nerki. W przypadku chorób wątroby lub nerek metabolizm i eliminacja mepiwakainy mogą zatem ulec istotnej zmianie. Zmiany farmakokinetyczne obserwuje się także wraz z wiekiem. W ramach środków zapobiegawczych, a także z uwagi na brak danych dotyczących tej potencjalnie wrażliwej populacji należy stosować najniższą dawkę powodującą skuteczne znieczulenie.

Zalecenia dotyczące stosowania mniejszych dawek u pacjentów o gorszym stanie zdrowia i z występującymi wcześniej schorzeniami takimi jak obliteracja naczyń, miażdżyca tętnic czy uszkodzenie nerwów w związku z cukrzycą nie są poparte wystarczającymi danymi i nie zostały zaaprobowane przez CHMP. CHMP zaaprobował jednak stwierdzenie dotyczące potencjalnego ryzyka akumulacji produktu prowadzącej do toksyczności w specjalnych grupach pacjentów (osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z upośledzeniem czynności nerek i wątroby).

W punkcie dotyczącym dawkowania usunięta zostanie informacja na temat stosowania mepiwakainy w zabiegach podologicznych, ponieważ CHMP popierał usunięcie tego wskazania.

Sposób podawania

Określenie metody stosowania ujednolicono do standardowego określenia „infiltracja i znieczulenie przewodowe” z uwzględnieniem wymagań EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare). W ChPL utrzymane zostają informacje dla personelu medycznego dotyczące sposobu uniknięcia penetracji naczyń krwionośnych podczas wstrzyknięć oraz instrukcje dotyczące unikania wstrzykiwań do tkanek objętych stanem zapalnym lub zakażeniem. Szybkość 1 ml/min. uznaje się za idealną, ponieważ nie powoduje ona uszkodzenia tkanek w trakcie znieczulenia lub po nim ani żadnych poważnych reakcji w razie przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Stosowanie mepiwakainy jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na produkt, na inne amidowe środki znieczulające lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych w wywiadzie. W wyniku oceny mepiwakainy podczas procedury podziału pracy zgodnie z art. 45 rozporządzenia nr 1901/2006 w 2010 r. stosowanie mepiwakainy jest przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 4 lat (i o masie ciała poniżej 20 kg).

Środki miejscowo znieczulające jako środki o depresyjnym wpływie na funkcję układu krążenia wywierają negatywne działanie inotropowe i chronotropowe na mięsień sercowy i powodują rozszerzenie naczyń obwodowych. Może to prowadzić do niedociśnienia i zapaści krążeniowej. Stosowanie mepiwakainy jest zatem przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego, niewyrównanymi za pomocą wszczepionego rozrusznika.

W przypadku dużego stężenia we krwi środki miejscowo znieczulające przekraczają barierę krew-mózg. Wraz ze wzrostem stężenia leku w mózgu następuje zahamowanie szlaków pobudzających i dochodzi do depresji OUN. Chociaż w praktyce stomatologicznej znieczulenie miejscowe podawane w dawkach terapeutycznych nie zakłóca działania standardowych leków przeciwpadaczkowych, w przypadku pacjentów z niekontrolowaną padaczką sytuacja może być odmienna. Środków znieczulających miejscowo nie należy zatem stosować u chorych na padaczkę, u których napady padaczkowe są słabo kontrolowane.

CHMP zalecił więc wprowadzenie podsumowanych poniżej przeciwwskazań:

- *nadwrażliwość na substancję czynną (lub środki miejscowo znieczulające typu amidowego) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,*
- *dzieci w wieku poniżej 4 lat (o masie ciała ok. 20 kg),*
- *ciężkie zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, niewyrównane za pomocą wszczepionego rozrusznika,*
- *pacjenci ze słabo kontrolowaną padaczką.*

Inne punkty

W punkcie 4.4 ostrzeżenia uporządkowano w pięciu kategoriach: pacjenci z chorobami układu krążenia, chorobą wątroby, chorobą nerek, padaczką i pacjenci w podeszłym wieku. Ujednolicono inne ostrzeżenia niezwiązane z powyższymi kategoriami, na przykład w odniesieniu do pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia i osób stosujących jednocześnie leki przeciw płytkowe/przeciwkrzepliwe. Ponadto dodano informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z dawką i innych ostrych stanów nagłych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi (punkt 4.5) podsumowano jako interakcje addytywne z innymi środkami miejscowo znieczulającymi, środkami antyhistaminowymi H₂, środkami uspokajającymi, lekami przeciwartmicznymi, inhibitorami CYP1A2 i propranololem.

CHMP uzgodnił wspólne sformułowanie dotyczące płodności, ciąży i laktacji (punkt 4.6) na podstawie danych pochodzących z badań przedklinicznych. Nie są dostępne dane z badań klinicznych u ludzi dotyczące płodności i karmienia piersią.

Ujednoliconą wersję punktu 4.8 dotyczącego zdarzeń niepożądanych została ustalona przez CHMP po ocenie danych z globalnej bazy danych dotyczących monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii i literatury oraz zgodnie z danymi ocenianymi w poprzednich okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR).

W punkcie 4.9 dotyczącym przedawkowania opisano dwa rodzaje przedawkowania: bezwzględne i względne. Ujednolicony opis objawów i postępowania w przypadku przedawkowania ustalono zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi ChPL (2009).

Punkt 2 (Skład jakościowy i ilościowy), 3 (Postać farmaceutyczna), 4.7 (Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn), 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne), 5.2 (Właściwości farmakokinetyczne), 6.1 (Wykaz substancji pomocniczych), 6.2 (Niezgody farmaceutyczne), 6.3 (Okres ważności), 6.4 (Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania), 6.5 (Rodzaj i zawartość opakowania) oraz 6.6 (Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania) zostały zaktualizowane zgodnie ze stosowną ujednoliconą dokumentacją jakościową przedstawioną w module 3 i zgodnie z najnowszym szablonem QRD.

Etykieta i ulotka dla pacjenta

Zmiany wprowadzone do ChPL zostały stosownie uwzględnione na etykietach, przy czym niektóre z punktów pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym. Ulotka dla pacjenta została zmieniona zgodnie ze zmianami w ChPL. Wprowadzono ponadto drobne zmiany redakcyjne w celu poprawy czytelności.

Moduł 3 – Jakość

Produkt gotowy ma postać roztworu do wstrzykiwań zawierającego 30 mg/ml chlorowodoru mepiwakainy jako substancji czynnej. Inne składniki to chlorek sodu, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań. Aktualizacja dotyczy następujących punktów modułu 3: Substancja czynna, Kontrola substancji czynnej, Specyfikacja, Produkt gotowy, Opis i skład produktu leczniczego, Wytwarzanie, Opis procesu wytwarzania i jego kontroli, Walidacja i ocena procesu, Kontrola substancji pomocniczych, Kontrola produktu leczniczego, Specyfikacje, Metody analityczne, Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia oraz Stabilność. Ujednolicenie aspektów jakościowych tego produktu jest uznawane za akceptowalne i odpowiednio uzasadnione.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że:

- Komitet uznał wniosek na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet uznał stwierdzone rozbieżności w odniesieniu do produktu Scandonest i nazw produktów związanych w zakresie wskazań, dawkowania, przeciwwskazań, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, jak również pozostałych punktów ChPL, etykiet i ulotki dla pacjenta;
- Komitet dokonał przeglądu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na potwierdzenie proponowanego ujednolicenia druków informacyjnych produktu, w tym na podstawie przedłożonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej w ramach Komitetu;
- ponadto Komitet dokonał przeglądu dokumentacji przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny na potwierdzenie proponowanego ujednolicenia dokumentacji dotyczącej jakości (moduł 3);

CHMP zalecił zmianę w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, w odniesieniu do których w załączniku III przedstawiono Charakterystykę Produktu Leczniczego, etykiety i ulotkę dla pacjenta dla produktu Scandonest i nazw produktów związanych (zob. załącznik I).

CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Scandonest i nazw produktów związanych pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych.