

Anexa II

Concluzii științifice

Concluzii științifice

Mepivacaina este un anestezic local cu durată medie de acțiune care inhibă conducerea impulsurilor nervoase prin reducerea fluxului de sodiu (Na^+) în cursul propagării potențialului de acțiune la nivelul nervilor. Scandonest conține clorhidrat de mepivacaină 30 mg/ml.

Mepivacaina a fost aprobată pentru prima dată în 1960 de Agenția pentru Alimentație și Medicamente din Statele Unite. În UE, Scandonest este autorizat în 22 de state membre prin proceduri naționale și în 5 state membre (Suedia, Finlanda, Portugalia, Spania și Malta) prin procedura recunoașterii reciproce.

La 25 august 2017, Septodont a prezentat Agenției Europene pentru Medicamente, în numele tuturor deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP), o sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, în scopul armonizării rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectelor naționale, precum și a modului 3 privind calitatea pentru medicamentele Scandonest și denumirile asociate (vezi Anexa I la avizul CHMP).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

În continuare se discută în detaliu doar modificările cele mai importante. Au fost armonizate însă toate secțiunile din informațiile referitoare la medicament.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o sinteză din literatura de specialitate și studii pentru susținerea indicației „anestezie în proceduri stomatologice”. CHMP a considerat că dovezile prezentate sunt adecvate pentru susținerea indicației la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani (greutate corporală de aproximativ 20 kg).

CHMP consideră că există opțiuni alternative pentru cazurile în care vasoconstrictoarele sunt contraindicate, cum ar fi alte anestezice locale (procaină, bupivacaină și lidocaină), anestezia generală și protoxidul de azot. CHMP a luat notă de faptul că există dovezi în literatura de specialitate conform cărora mepivacaina are caracteristici vasoconstrictoare, spre deosebire de anestezicele din alte grupe farmaceutice, însă aceste caracteristici nu pot constitui o indicație în sine. Prin urmare, CHMP a recomandat ca mențiunea privind utilizarea mepivacainei când este contraindicat un vasoconstrictor să fie mutată de la punctul 4.1 la punctul 5.1 din RCP (proprietăți farmacodinamice).

CHMP consideră că datele prezentate în sprijinul indicației „proceduri podiatrice” nu sunt adecvate pentru a stabili eficacitatea utilizării mepivacainei în toate aplicațiile podiatrice și a recomandat ștergerea acestei indicații. Această recomandare este sprijinită și de inconsecvența recunoașterii și a drepturilor profesionale aferente profesiei de podolog la nivelul UE.

Indicațiile terapeutice revizuite de la punctul 4.1 din RCP sunt:

[Denumirea (inventată) și denumirile asociate, concentrația și forma farmaceutică] este un anestezic local indicat pentru anestezie locală și loco-regională în intervențiile chirurgicale stomatologice la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 4 ani (greutate corporală de aproximativ 20 kg).

Punctul 4.2 - Doze și moduri de administrare

Doze

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus recomandări armonizate privind dozarea, pe baza dozelor investigate în studiile clinice, susținute de datele farmacodinamice și farmacocinetice și în conformitate cu ghidurile naționale, europene și internaționale.

Dozele recomandate trebuie să țină cont de greutatea corporală a pacientului. Doza maximă recomandată este de 4,4 mg/kg greutate corporală, cu o doză maximă absolută recomandată de 300 mg. Dacă se utilizează sedative pentru a reduce anxietatea pacientului, trebuie folosite doze mai mici de anestezic, întrucât există un risc crescut de efecte adverse atunci când se combină substanțe deprimante ale sistemului nervos central (SNC). Această informație trebuie reflectată la punctul 4.2 din RCP, cu o trimitere la punctul 4.5 (Interacțiuni cu alte medicamente).

Doza recomandată la copii și adolescenți, cu o medie de 0,75 mg (0,025 ml) de soluție de mepivacaină pe kg de greutate corporală, este în concordanță cu procedura de colaborare coordonată de EMA în 2010 în conformitate cu articolul 45 din Regulamentul 1901/2006 privind medicamentele de uz pediatric (AT/W/0002/pdWS/001). Cantitatea care urmează a fi injectată trebuie determinată în funcție de vârsta și de greutatea copilului sau a adolescentului și de amploarea intervenției.

Mepivacaina este metabolizată în mare măsură de enzimele microzomale de la nivelul ficatului, iar principala cale de eliminare este prin rinichi. În consecință, metabolizarea și eliminarea mepivacainei pot fi modificate în mod semnificativ de prezența bolilor hepatice sau renale. De asemenea, s-au observat modificări farmacocinetice odată cu înaintarea în vârstă. Ca măsură de precauție și din cauza lipsei datelor la această populație potențial mai vulnerabilă, trebuie aplicată doza cea mai mică pentru o anestezie eficientă.

Recomandările de folosire a unor doze mai mici la pacienții cu sănătatea slăbită și cu afecțiuni preexistente cum ar fi obstrucții vasculare, arterioscleroză sau leziuni ale nervilor asociate cu diabetul nu sunt susținute de suficiente date și nu sunt aprobate de CHMP. În schimb, CHMP a aprobat mențiunea privind riscul posibil de acumulare a medicamentului, care provoacă toxicitate la anumite populații (vârstnici și pacienți cu insuficiență renală sau hepatică).

Secțiunea din cadrul punctului „Doze” care prezintă relevanță pentru utilizarea mepivacainei în procedura podologică va fi eliminată, întrucât CHMP a susținut ștergerea acestei indicații.

Mod de administrare

Pentru armonizarea formulării privind modul de utilizare s-au folosit termenii standard „infiltrație și administrare perineurală”, ținându-se cont de cerințele EDQM (Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale). Informațiile pentru personalul medical privind evitarea penetrării vaselor sanguine în timpul injectării, precum și instrucțiunile de evitare a injecțiilor în țesuturile inflamate sau infectate se mențin în RCP. Viteza de administrare de 1 ml/min se consideră a fi ideală, întrucât nu produce lezarea țesutului în timpul anesteziei sau după aceasta și nici reacții grave în cazul injectării intravasculare accidentale.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Mepivacaina este contraindicată la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la medicament, la orice alte anestezice amidice sau la oricare dintre excipienți. Ca urmare a reevaluării mepivacainei în cursul procedurii de colaborare în conformitate cu articolul 45 din Regulamentul nr. 1901/2006, în 2010, utilizarea mepivacainei este contraindicată la copiii mai mici de 4 ani (și cu o greutate corporală mai mică de 20 kg).

Anestezicele locale, fiind deprimante cardiovasculare, au un efect inotrop și cronotrop negativ asupra miocardului și produc vasodilatație periferică. Aceasta poate duce la hipotensiune arterială și la colaps circulator. Prin urmare, mepivacaina este contraindicată la pacienții cu tulburări atrioventriculare necompensate cu stimulator cardiac.

Atunci când sunt prezente în sânge în concentrații mari, anestezicele locale traversează bariera hematoencefalică. Pe măsură ce crește concentrația de medicament de la nivelul creierului, căile

excitatorii sunt inhibitate și survine deprimarea SNC. Deși în stomatologie anestezicele locale administrate în doze terapeutice nu interacționează cu medicamentele antiepileptice standard, situația poate fi diferită în cazul pacienților cu epilepsie necontrolată. Astfel, anestezicele locale nu trebuie utilizate la pacienții cu epilepsie ale căror crize epileptice sunt insuficient ținute sub control.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că trebuie incluse contraindicațiile prezentate succint mai jos:

- *hipersensibilitate la substanța activă (sau la orice agent anestezic local de tip amidic) sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1;*
- *copii cu vârsta sub 4 ani (greutate corporală de aproximativ 20 kg);*
- *tulburări de conducere atrioventriculară severe necompensate cu stimulator cardiac;*
- *pacienți cu epilepsie insuficient controlată.*

Alte puncte

La punctul 4.4, atenționările au fost reorganizate în cinci categorii: pacienți cu tulburări cardiovasculare, boală hepatică, boală renală, pacienți epileptici și vârstnici. Au fost armonizate alte atenționări fără legătură cu categoriile de mai sus, de exemplu, cea pentru pacienții cu tulburări de coagulare și cea privind administrarea concomitentă de medicamente antiplachetare/anticoagulante. În plus, au fost incluse informații privind gestionarea toxicității asociate dozei și a altor urgențe acute.

Interacțiunile cu alte medicamente (punctul 4.5) au fost sintetizate în interacțiuni aditive cu alte anestezice locale, antihistaminice H2, sedative, medicamente antiaritmice, inhibitori ai CYP1A2 și propranolol.

CHMP a convenit asupra unei formulări comune privind fertilitatea, sarcina și alăptarea (punctul 4.6), datele respective fiind susținute de studiile preclinice. Nu sunt disponibile date clinice la om privind fertilitatea și mamele care alăptează.

După evaluarea datelor din baza de date globală în materie de farmacovigilență și din literatura de specialitate, CHMP a aprobat o versiune armonizată a punctului 4.8 privind reacțiile adverse, în concordanță cu datele evaluate în rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) anterioare.

La punctul 4.9 privind supradozajul sunt descrise două tipuri diferite: supradozajul absolut și supradozajul relativ. S-a convenit asupra unei descrieri armonizate a simptomelor și a gestionării supradozajului, în conformitate cu ghidul EMA privind RCP-urile (2009).

Punctele 2 (compoziția calitativă și cantitativă), 3 (forma farmaceutică), 4.7 (efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje), 5.1 (proprietăți farmacodinamice), 5.2 (proprietăți farmacocinetice), 6.1 (lista excipienților), 6.2 (incompatibilități), 6.3 (perioada de valabilitate), 6.4 (precauții speciale pentru păstrare), 6.5 (natura și conținutul ambalajului) și 6.6 (precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare) au fost actualizate în conformitate cu documentația aferentă armonizată referitoare la calitate, prezentată în modulul 3, precum și cu cel mai recent model RCD.

Etichetarea și prospectul

Modificările introduse în RCP au fost reflectate în mod consecvent în etichetare, anumite puncte rămânând să fie completate la nivel național. Prospectul a fost actualizat în conformitate cu modificările aduse RCP-ului. În plus, au fost introduse modificări editoriale minore pentru a îmbunătăți claritatea exprimării.

Modulul 3 – Calitate

Medicamentul finit se prezintă sub forma unei soluții injectabile care conține clorhidrat de mepivacaină 30 mg/ml ca substanță activă. Alte componente sunt clorură de sodiu, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile. Punctele actualizate ale modulului 3 sunt următoarele: Substanța activă, Controlul substanței active, Specificație, Medicamentul finit, Descrierea și compoziția substanței finite, Fabricație, Descrierea procesului de fabricație și controalele în timpul procesului, Validarea și/sau evaluarea procesului, Controlul excipienților, Controlul substanței finite, Specificații, Proceduri analitice, Sistemul de închidere a recipientului și Stabilitate. Armonizarea aspectelor referitoare la calitate pentru acest medicament sunt considerate acceptabile și justificate în mod corespunzător.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- comitetul a analizat divergențele identificate pentru Scandonest și denumirile asociate în ceea ce privește indicațiile, dozele, contraindicațiile, atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare, precum și celelalte puncte din RCP, etichetare și prospect;
- comitetul a evaluat datele prezentate de DAPP în susținerea variantei armonizate propuse pentru informațiile referitoare la medicament, inclusiv pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului;
- în plus, comitetul a evaluat documentația transmisă de DAPP în sprijinul documentației armonizate propuse referitoare la calitate (modulul 3),

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care în Anexa III sunt prezentate Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul pentru Scandonest și denumirile asociate (vezi Anexa I).

CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Scandonest și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la medicament.