

## **Приложение II**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

Мепивакаин е локален анестетик със средна продължителност на действие, който инхибира проводимостта на нервни импулси чрез намаляване на потока на натрий ( $\text{Na}^+$ ) по време на разпространението на потенциала за действие на нервите. Scandonest съдържа 30 mg/mL мепивакаин хидрохлорид.

Мепивакаин е одобрен за първи път през 1960 г. от Американската агенция по храните и лекарствата. В ЕС Scandonest е разрешен в 22 държави членки (ДЧ) чрез национални процедури и в 5 ДЧ (Швеция, Финландия, Португалия, Испания, Малта) чрез процедура по взаимно признаване (MRP).

На 25 август 2017 г. Septodont, от името на всички притежатели на разрешение за употреба, сезира Европейската агенция по лекарствата съгласно член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за хармонизиране на кратката характеристика на продукта (КХП), означенията върху опаковката и листовката и Модул 3 за качеството на лекарствените продукти Scandonest и свързани с него имена (вж. Приложение I на становището на CHMP).

## Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

По-долу са разгледани подробно само най-важните промени. Въпреки това са хармонизирани всички точки на продуктовата информация.

### Точка 4.1 — Терапевтични показания

Притежателят на разрешението за употреба представя резюме на литературата и проучванията в подкрепа на показанието „анестезия при стоматологични процедури“. CHMP счита, че представените доказателства са достатъчни, за да подкрепят показанието при възрастни и деца над 4-годишна възраст (прибл. 20 kg телесно тегло).

CHMP е на мнение, че в случай на противопоказание за използване на вазоконстриктор има алтернативни варианти, като други локални анестетици (прокаин, бупивакаин и лидокаин), обща анестезия и азотен оксид. CHMP отбелязва наличието на доказателства от литературата, че в сравнение с анестетиците от други фармацевтични групи мепивакаин осигурява вазоконстриктивни свойства, но това само по себе си не може да бъде показание. Поради това CHMP препоръчва твърдението относно употребата на мепивакаин, когато вазоконстриктор е противопоказан, да бъде преместено от точка 4.1 в 5.1 (фармакодинамични свойства) на КХП.

CHMP счита, че данните, представени в подкрепа на показанието за педикюр процедурите, не са достатъчни, за да се установи ефикасността на приложението на мепивакаин за всички педикюрни приложения и препоръча премахване на това показание. Тази препоръка се подкрепя и от противоречието на признаването и професионалните права на професията педикюрист в ЕС.

Преразгледаните терапевтични показания в точка 4.1 на КХП са:

*{(Свободно избрано) име и свързани с него имена, количество на активното вещество в дозова единица, лекарствена форма} е локален анестетик, показан за локална и локорегионална анестезия при стоматологична операция при възрастни, юноши и деца над 4-годишна възраст (прибл. 20 kg телесно тегло).*

## **Точка 4.2 — Дозировка и начини на приложение**

### Дозировка

ПРУ предлага хармонизирани препоръки за дозировката въз основа на дозите, проучени в клинични изпитвания и подкрепени от фармакодинамични и фармакокинетични данни, и в съответствие с международните, европейските и националните насоки.

За препоръчителните дози трябва да се вземе предвид телесното тегло на пациента. Максималната препоръчителна доза е 4,4 mg/kg телесно тегло с абсолютна максимална препоръчителна доза от 300 mg. Ако за намаляване на тревожността на пациентите се използват седативи, трябва да се прилагат по-ниски дози на анестетика, тъй като има повишен риск от нежелани реакции, когато се комбинират с депресанти на централната нервна система (ЦНС). Тази информация трябва да се отрази в КХП, точка 4.2 с препратка към точка 4.5 (Взаимодействия с други лекарствени продукти).

Препоръчителната дозировка при деца от средно 0,75 mg (0,025 ml) разтвор на мепивакаин на kg телесно тегло е в съответствие с процедурата, ръководена от ЕМА през 2010 г. в съответствие с член 45 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 (AT/W/0002/pdWS/001) за поделение на работата в педиатричната сфера. Количеството, което трябва да се инжектира, се определя от възрастта и теглото на детето, и от големината на операцията.

Значителна част от мепивакаин се метаболизира от микрозомалните ензими в черния дроб, а основният път на екскреция е през бъбреците. Следователно, метаболизмът и елиминирането на мепивакаин могат да бъдат значително променени от наличието на чернодробни или бъбречни заболявания. Фармакокинетични промени се наблюдават и при стареенето. Като предпазна мярка и поради липса на данни за тази потенциално по-уязвима популация, трябва да се прилага най-ниската доза, водеща до ефикасна анестезия.

Препоръките за по-ниски дози при пациенти с влошено здраве и предшествващи заболявания, като облитерации на съдовете, артериосклероза или увреждане на нервите, свързано с диабета, не са подкрепени от достатъчно данни и не са одобрени от CHMP. Твърдението относно риска от възможно натрупване на продукта, водещо до токсичност при специални популации (пациенти в старческа възраст и пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане), обаче е одобрено от CHMP.

Съответната точка за дозировката за употребата на мепивакаин при педикюр процедура ще бъде премахната, тъй като CHMP подкрепя заличаването на това показание.

### Начин на приложение

Текстът за начина на приложение е хармонизиран със стандартните термини „инфилтрация и перинеурално приложение“, като се вземат предвид изискванията на EDQM (Европейска дирекция по качество на лекарствата и здравните грижи). Информацията за медицинския персонал, за това как да се избегне проникване в кръвоносните съдове по време на инжектирането, както и указанията за избягване на инжектиране на възпалени или инфектирани тъкани се запазват в КХП. Скоростта от 1 ml/min се счита за идеална, тъй като не причинява увреждане на тъканите по време на анестезия или след нея и не предизвиква сериозна реакция при случайно интраваскуларно инжектиране.

### Точка 4.3 — Противопоказания

Мепивакаин е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към продукта, към други амидни анестетици или към някое от помощните вещества. В резултат на прегледа на мепивакаин по време на процедура през 2010 г. за разделяне на работата в съответствие с член 45 от Регламент № 1901/2006, употребата на мепивакаин е противопоказана при деца на възраст под 4 години (и телесно тегло под 20 kg ).

Локалните анестетици като сърдечносъдови депресанти оказват отрицателен инотропен и хронотропен ефект върху миокарда и предизвикват периферна вазодилатация. Това може да доведе до хипотония и циркулаторен колапс. Ето защо, мепивакаин е противопоказан при пациенти с атриовентрикуларни нарушения, които не се компенсират от пейсмейкъра.

При наличие на високи нива в кръвта локалните анестетици преминават кръвно-мозъчната бариера. Тъй като концентрацията на лекарството в мозъка се повишава, възбуждащите пътища се инхибират и настъпва депресия на ЦНС. Въпреки че при денталните практики локалните анестетици, прилагани в терапевтични дози, не взаимодействат със стандартните антиепилептични лекарства, ситуацията при пациенти с неконтролирана епилепсия може да е различна. Следователно, локалните анестетици не трябва да се използват при пациенти с епилепсия, чиито припадъци са слабо контролирани.

Поради това CHMP взе решение за включването на противопоказанията, обобщени по-долу:

- *свръхчувствителност към активното вещество (или към който и да е локален анестетичен агент от амиден тип) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;*
- *деца под 4-годишна възраст (прибл. 20 kg телесно тегло);*
- *тежки нарушения на атриовентрикуларната проводимост, които не се компенсират от пейсмейкър;*
- *пациент с лошо контролирани епилептични пристъпи.*

### Други точки

В точка 4.4 предупрежденията са реорганизираны в пет категории: пациенти със сърдечносъдови нарушения, чернодробно заболяване, бъбречно заболяване, епилепсия и пациенти в старческа възраст. Хармонизирани са и други предупреждения, които не са свързани с горните категории, като например при пациенти с коагулационно нарушение и едновременно приложение на антитромбоцитни/антикоагуланти лекарства. Освен това е включена информация за лечение на токсичността, свързана с дозата, и други остри спешни ситуации.

Взаимодействията с други лекарствени продукти (точка 4.5) са обобщени в адитивни взаимодействия с други локални анестетици, H2 антихистаминови средства, седативи, антиаритмични средства, CYP1A2 инхибитори и пропранолол.

CHMP постигна съгласие по отношение на общия текст за фертилитет, бременност и кърмене (точка 4.6) с данни, подкрепени от предклинични проучвания. Няма налични клинични данни за фертилитета и кърмещите майки при хората.

След оценка на данните от глобалната база данни и литературата в областта на проследяване на лекарствената безопасност, CHMP постигна съгласие за хармонизирана версия на точка 4.8 за нежелани лекарствени реакции и в съответствие с данните, оценени в предходни периодични актуализирани оценъчни доклади (PSURs).

В точка 4.9 относно предозирането са описани два различни вида; абсолютно и относително предозиране. В съответствие с насоките на ЕМА за КХП (2009 г.) е договорено хармонизирано описание на симптомите и лечение на предозирането.

Точка 2 (качествен и количествен състав), 3 (лекарствена форма), 4.7 (ефекти върху способността за шофиране и работа с машини), 5.1 (фармакодинамични свойства), 5.2 (фармакокинетични свойства), 6.1 (списък на помощните вещества), 6.2 (несъвместимости), 6.3 (срок на годност), 6.4 (специални условия на съхранение), 6.5 (вид и съдържание на опаковката) и 6.6 (специални предпазни мерки при изхвърляне и работа) са актуализирани съгласно съответната хармонизирана документация за качество, представена в модул 3 и в съответствие с най-новия модел за Преглед на качеството на документите.

### **данни върху опаковката и листовка**

Промените, нанесени в кратката характеристика на продукта, са последователно отразени в етикета, като повечето точки са оставени за попълване на национално ниво. Листовката е изменена съгласно промените, направени в КХП. В допълнение са направени малки редакционни промени, за да се подобри читаемостта.

### **Модул 3 — Качество**

Готовият продукт е представен като инжекционен разтвор, съдържащ 30mg/ml мепивакаин хидрохлорид като активно вещество. Другите съставки включват натриев хлорид, натриев хидроксид и вода за инжекции. Актуализираните раздели на точките от Модул 3 включват: Активно вещество, Контрол върху активното вещество, Спецификация, Готов продукт, Описание и състав на готовото вещество, Производство, Описание на производствения процес и контрола върху процеса, Валидиране и/или оценка на процеса, Контрол върху помощните вещества, Контрол върху готовото вещество, Спецификации, Аналитични процедури, Система за затваряне на контейнерите и стабилност. Хармонизирането на качествените аспекти на този продукт се счита за приемливо и адекватно обосновано.

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът взе предвид установените разлики за Scandonest и свързаните с него имена по отношение на показанията, дозировката, противопоказанията, специалните предупреждения и предпазните мерки при употреба, както и останалите точки от кратката характеристика на продукта, етикета и листовката;
- Комитетът прегледа данните, представени от ПРУ, в подкрепа на предложената хармонизация на информацията за продукта, включително въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета;
- В допълнение, Комитетът разглежда документацията, представена от ПРУ в подкрепа на предложената хармонизирана документация относно качеството (Модул 3);

CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, като за целта в Приложение III за Scandonest и свързаните с него имена са поместени кратката характеристика на продукта, етикетът и листовката (вж. Приложение I).

Следователно CHMP заключи, че съотношението полза/риск за Scandonest и свързани с него имена остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените промени.