

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Mepivakain je střednědobě působící lokální anestetikum, které zabraňuje vedení nervových impulsů prostřednictvím snížení průtoku sodíku ( $\text{Na}^+$ ) během šíření nervového akčního potenciálu. Přípravek Scandonest obsahuje 30 mg/ml mepivakain hydrochloridu.

Mepivakain byl poprvé schválen v roce 1960 Americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv. V EU je přípravek Scandonest registrován ve 22 členských státech prostřednictvím vnitrostátních postupů a v pěti členských státech (Finsko, Malta, Portugalsko, Španělsko, Švédsko) prostřednictvím postupu vzájemného uznávání (MRP).

Dne 25. srpna 2017 předložila společnost Septodont jménem všech držitelů rozhodnutí o registraci Evropské agentuře pro léčivé přípravky postup přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem harmonizovat vnitrostátní souhrn údajů o přípravku, označení na obalu, příbalovou informaci a Modul kvality 3 pro léčivé přípravky Scandonest a související názvy (viz příloha I stanoviska výboru CHMP).

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Níže jsou podrobně popsány pouze nejzásadnější změny. Harmonizovány však byly všechny body příbalové informace.

### Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl souhrn literatury a studií na podporu indikace „anestezie v zubním lékařství“. Výbor CHMP považoval předložené důkazy za adekvátní na podporu indikace u dospělých a u dětí ve věku od 4 let (přibližně 20 kg tělesné hmotnosti).

Výbor CHMP je toho názoru, že v případě kontraindikace vazokonstriktorů existují alternativní možnosti, jako jsou jiná lokální anestetika (prokain, bupivakain a lidokain), celková anestezie a oxid dusný. Výbor CHMP poznamenal, že v literatuře existují důkazy o tom, že mepivakain vykazuje vazokonstrikční vlastnosti ve srovnání s anestetiky z jiných farmaceutických skupin, nicméně to nelze považovat za samostatnou indikaci. Výbor CHMP proto doporučil, aby byla informace o použití mepivakainu, pokud je kontraindikován vazokonstrikční přípravek, převedena z bodu 4.1 do 5.1 (farmakodynamické vlastnosti) souhrnu údajů o přípravku.

Výbor CHMP se domnívá, že údaje předložené na podporu indikace u pedikérských procedur nejsou dostatečné k tomu, aby prokázaly účinnost použití mepivakainu pro všechna pedikérská použití, a doporučil tuto indikaci vymazat. Toto doporučení je rovněž podpořeno nesourodým uznáním a profesními právy pedikérské profese v celé EU.

Revize terapeutických indikací v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku jsou následující:

*{(Smyslený) název a související názvy, síla lékové formy} je lokální anestetikum určené pro lokální a lokálně-regionální anestezii v dentální chirurgii u dospělých, dospívajících a dětí starších 4 let (přibližně 20 kg tělesné hmotnosti).*

### Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl harmonizovaná doporučení týkající se dávkování na základě zkoumaných dávek v klinických studiích, podpořená farmakodynamickými a farmakokinetickými údaji a v souladu s mezinárodními, evropskými a vnitrostátními pokyny.

U doporučených dávek je třeba vzít v úvahu tělesnou hmotnost pacienta. Maximální doporučená dávka je 4,4 mg/kg tělesné hmotnosti s absolutní maximální doporučenou dávkou 300 mg. Pokud se používají sedativa ke zmírnění úzkosti pacienta, měly by být použity nižší dávky anestetika, protože existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků, pokud jsou kombinovány depresory centrální nervové soustavy (CNS). Tyto informace by měly být zohledněny v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku s odkazem na bod 4.5 (Interakce s jinými léčivými přípravky).

Doporučené dávkování u dětí v průměru 0,75 mg (0,025 ml) roztoku mepivakainu na kg tělesné hmotnosti je v souladu s postupem sdílení práce vedeným agenturou EMA v roce 2010 v souladu s článkem 45 pediatrického nařízení 1901/2006 (AT/W/0002/pdWS/001). Množství, které má být aplikováno, by mělo být stanoveno na základě věku a hmotnosti dítěte a rozsahu operace.

Mepivakain je převážně metabolizován v játrech mikrozomálními enzymy a hlavní cestou vylučování jsou ledviny. V důsledku toho mohou být metabolismus a eliminace mepivakainu významně pozměněny přítomností onemocnění jater nebo ledvin. Farmakokinetické změny se projevují také při stárnutí. Jako preventivní opatření a vzhledem k nedostatku údajů u této potenciálně zranitelnější populace by měla být použita nejnižší dávka navozující účinnou anestezii.

Doporučení týkající se nižších dávek u pacientů s poškozeným zdravím a stávajícími onemocněními, jako jsou vaskulární obliterace, arterioskleróza nebo poškození nervového systému související s diabetem, nejsou podpořeny dostatečnými údaji a nejsou výborem CHMP schváleny. Prohlášení o riziku možné akumulace přípravku vedoucí k toxicitě u zvláštních populací (starší osoby a pacienti s poruchou funkce ledvin a jater) bylo však výborem CHMP schváleno.

Odpovídající bod o dávkování pro použití mepivakainu u pedikérských postupů bude odstraněn, neboť výbor CHMP podpořil vymazání této indikace.

#### Způsob podání

Znění textu pro metodu použití bylo harmonizováno s použitím standardních termínů „infiltrace a perineurální použití“ s přihlédnutím k požadavkům EDQM (Evropské ředitelství pro kvalitu léčiv a zdravotní péče). Informace pro lékařský personál o tom, jak zabránit proniknutí do krevních cév během injekce, stejně jako pokyny k vyvarování se podání injekcí do zánětlivé nebo infikované tkáně, jsou v souhrnu údajů o přípravku zachovány. Rychlost 1 ml/min je považována za ideální, protože nezpůsobuje poškození tkáně během anestezie nebo po ní ani jakoukoli závažnou reakci v případě náhodného intravaskulárního podání.

#### **Bod 4.3 – Kontraindikace**

Mepivakain je kontraindikován u pacientů s anamnézou přecitlivělosti na léčivý přípravek, na jakékoliv jiné amidové anestetikum nebo na kteroukoli pomocnou látku. Na základě přezkoumání mepivakainu v roce 2010 během postupu sdílení práce v souladu s článkem 45 nařízení č. 1901/2006 je užívání mepivakainu kontraindikováno u dětí mladších 4 let (a u dětí, jejichž hmotnost je méně než 20 kg).

Místní anestetika jako kardiovaskulární depresory mají negativní inotropní a chronotropní účinek na myokard a vyvolávají periferní vazodilataci. To může vést k hypotenzi a oběhovému kolapsu. Proto je mepivakain kontraindikován u pacientů s atrioventrikulárními poruchami, které nejsou kompenzovány kardiostimulátorem.

V případě přítomnosti vysokých hodnot v krvi pronikají lokální anestetika hematoencefalickou bariérou. Vzhledem k tomu, že koncentrace léku v mozku stoupá, jsou excitační cesty inhibovány a dochází k depresi CNS. Ačkoli v zubních ordinacích lokální anestetika podávaná v terapeutických dávkách neinteragují se standardními antiepileptiky, může být situace u pacientů s nekontrolovanou epilepsií

odlišná. Lokální anestetika by se proto neměla používat u pacientů s epilepsií, jejichž záchvaty jsou špatně kontrolovány.

Výbor CHMP proto dospěl k rozhodnutí zahrnout kontraindikace uvedené níže:

- *Přecitlivělost na léčivou látku (nebo na jakékoliv lokální anestetikum amidového typu) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,*
- *Děti do 4 let (přibližně 20 kg tělesné hmotnosti),*
- *Závažné poruchy atrioventrikulárního převodu, které nejsou kompenzovány kardiostimulátorem,*
- *Pacient se špatně kontrolovanou epilepsií.*

### **Ostatní body**

V bodě 4.4 byla upozornění reorganizována do pěti kategorií: pacienti s kardiovaskulárními poruchami, onemocněním jater, onemocněním ledvin, epilepsií a starší pacienti. Další upozornění, která nesouvisí s výše uvedenými kategoriemi, jako například u pacientů s poruchou koagulace a v případě současného podávání antiagregačních/antikoagulačních léčivých přípravků, byla rovněž harmonizována. Navíc byly zahrnuty informace o léčbě toxicity související s dávkou a dalších akutních příhodách.

Interakce s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5) byly shrnuty v doplňkových interakcích s jinými lokálními anestetiky, H2 antihistaminiky, sedativy, antiarytmiky, inhibitory CYP1A2 a propranololem.

Výbor CHMP souhlasil se společným zněním ohledně fertility, těhotenství a kojení (bod 4.6) společně s údaji podpořenými předklinickými studiemi. K dispozici nejsou žádné klinické údaje o fertilitě a kojících ženách.

Harmonizovaná verze bodu 4.8 o nežádoucích účincích byla schválena výborem CHMP po zhodnocení údajů z globální farmakovigilanční databáze a literatury a v souladu s údaji vyhodnocenými v předchozích pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti léčivých přípravků (PSURs).

V bodu 4.9 o předávkování jsou popsány dva různé typy – absolutní a relativní předávkování. Harmonizovaný popis příznaků a léčba předávkování byly odsouhlaseny v souladu s pokyny pro souhrn údajů o přípravku agentury EMA z roku 2009.

Bod 2 (kvalitativní a kvantitativní složení), 3 (farmaceutická forma), 4.7 (účinky na řízení a obsluhu strojů), 5.1 (farmakodynamické vlastnosti), 5.2 (farmakokinetické vlastnosti), 6.1 (seznam pomocných látek), 6.3 (doba použitelnosti), 6.4 (zvláštní opatření pro uchování), 6.5 (druh obalu a obsah balení) a 6.6 (zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním) byly aktualizovány v souladu s jejich příslušnou harmonizovanou dokumentací o kvalitě předloženou v modulu 3 a v souladu s nejnovější šablonou QRD.

### **Označení na obalu a příbalová informace**

V označení na obalu byly konzistentně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, nicméně některé body byly ponechány k dokončení na vnitrostátní úrovni. Příbalová informace byla upravena v souladu se změnami provedenými v souhrnu údajů o přípravku. Kromě toho byly provedeny drobné redakční změny ke zlepšení srozumitelnosti textu.

### **Modul 3 - Kvalita**

Konečný produkt je prezentován jako injekční roztok obsahující jako léčivou látku 30 mg/ml mepivakain hydrochloridu. Mezi další složky patří chlorid sodný, hydroxid sodný a injekční voda. K aktualizovaným částem bodů modulu 3 patří: Léčivá látka, Kontrola léčivé látky, Specifikace, Konečný produkt, Popis a složení konečné látky, Výroba, Popis výrobního procesu a procesní kontroly, Validace a/nebo hodnocení procesu, Kontrola pomocných látek, Kontrola konečných látek, Specifikace, Analytické postupy, Systém uzávěru kontejnerů a stabilita. Harmonizace kvalitativních aspektů tohoto výrobku se považuje za přijatelnou a přiměřeně odůvodněnou.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil zjištěné odchylky u přípravků Scandonest a souvisejících názvů z hlediska indikací, dávkování, kontraindikací, zvláštních upozornění a opatření k použití, jakož i zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- výbor přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhované harmonizace informací o přípravku, a to i na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- výbor dále přezkoumal dokumentaci předloženou držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhované harmonizované dokumentace kvality (modul 3),

Výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Scandonest a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Scandonest a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.