

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Mepivakaiin on keskmise toimepikkusega lokaalanesteetikum, mis pärsib närviimpulsside edastamist naatriumiioonide (Na<sup>+</sup>) sissevoolu vähendamise teel närvirakku aktsioonipotentsiaali levimise ajal. Scandonest sisaldab 30 mg/ml mepivakaiinvesinikkloriidi.

Mepivakaiini kiitis 1960. aastal esmakordselt heaks USA Toidu- ja Raviamet. ELis on Scandonest saanud müügiloo 22 liikmesriigis riiklike menetluste kaudu ning 5 liikmesriigis (Rootsi, Soome, Portugal, Hispaania ja Malta) vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu.

25. augustil 2017 esitas Septodont kõigi müügiloo hoidjate nimel Euroopa Raviametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase esildise, et ühtlustada ravimi Scandonest ja sarnaste nimetuste (vt inimravimite komitee arvamuse I lisa) omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistus, pakendi infoleht ja kvaliteedimoodul 3.

### **Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Allpool on esitatud üksnes kõige tähtsamate muudatuste üksikasjad. Kõik ravimiinfo lõigud on ühtlustatud.

#### **Lõik 4.1 – Näidustused**

Müügiloo hoidja esitas näidustuse „anesteesia hambaraviprotseduuridel“ toetuseks kirjandusandmete ja uuringute kokkuvõtte. Inimravimite komitee pidas esitatud tõendeid piisavaks, et toetada näidustust täiskasvanutel ja vähemalt 4-aastastel lastel (kehamass alates 20 kg).

Inimravimite komitee on arvamisel, et vasokonstriktori kasutamise vastunäidustuse esinemisel on alternatiivseid võimalusi, näiteks teised lokaalanesteetikumid (prokaiin, bupivakaiin ja lidokaiin), üldanesteesia ja dilämmastikoksiid. Inimravimite komitee märkis, et on küll kirjandusandmeid selle kohta, et mepivakaiinil on võrreldes teistesse farmatseutilistesse rühmadesse kuuluvate lokaalanesteetikumidega vasokonstriktiivsed omadused, aga see ei saa olla eraldi näidustus. Seepärast soovitas inimravimite komitee, et teave mepivakaiini kasutamise kohta juhtudel, kui vasokonstriktor on vastunäidustatud, tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.1 üle viia lõiku 5.1 (Farmakodünaamilised omadused).

Inimravimite komitee on arvamisel, et kiropoodiaprotseduuride näidustuse toetuseks esitatud andmed ei ole piisavad mepivakaiini efektiivsuse kindlakstegemiseks kõigi kiropoodiarakenduste korral, ning soovitas selle näidustuse kustutada. Seda soovitus toetavad ka kiropoodia eriala tunnustamise ja selle õiguste erinevused ELi riikides.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 muudetud näidustused on järgmised:

*{ (väljamõeldud) nimetus ja sellega seotud nimetused, tugevus, ravimvorm } on lokaalanesteetikum, mis on ette nähtud lokaalseks ja lokoregionaalseks anesteesiaks hambaraviprotseduuride ajal täiskasvanutel, noorukitel ja üle 4-aastastel lastel (kehamass alates 20 kg).*

#### **Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis**

##### Annustamine

Müügiloo hoidja esitas ühtlustatud annustamissoovitused, mis põhinesid kliinilistes uuringutes hinnatud annustel ning mida toetasid farmakodünaamika ja farmakokineetika andmed kooskõlas rahvusvaheliste, Euroopa ja riiklike suunistega.

Soovitatavate annuste osas tuleb lähtuda patsiendi kehamassist. Maksimaalne soovitatav annus on 4,4 mg/kg kehamassi kohta, kusjuures suurim soovitatav annus ei tohi ületada 300 mg. Kui patsiendi ärevuse vähendamiseks kasutatakse rahusteid, tuleb kasutada ka anesteetikumi väiksemaid annuseid, sest kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite kombineerimisel on suurem oht kõrvaltoimete tekkeks. See teave peab kajastuma ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 koos viitega lõigule 4.5 (Koostoimed teiste ravimitega).

Laste soovitatav annus, keskmiselt 0,75 mg (0,025 ml) mepivakaiini lahust ühe kilogrammi kehamassi kohta, on kooskõlas pediaatriamääruse 1901/2006 (AT/W/0002/pdWS/001) artikli 45 kohase tööjaotusmenetlusega, mida juhtis 2010. aastal Euroopa Ravimiamet. Süstitav kogus tuleb määrata lapse vanuse ja kehamassi ning operatsiooni ulatuse alusel.

Mepivakaiini metaboliseeritakse maksas peamiselt mikrosomaalsete ensüümide vahendusel ja eritumine toimub põhiliselt neerude kaudu. Seetõttu võib mepivakaiini metabolismi ja eritumist oluliselt muuta maksa- või neeruhaiguste esinemine. Muutusi farmakokineetikas on täheldatud ka eakatel. Ettevaatusabinõuna ja andmete puudumise tõttu selles potentsiaalselt haavatavas populatsioonis tuleb kasutada kõige väiksemat annust, mis kutsub esile efektiivse anesteesia.

Väiksemate annuste soovitude kohta halvema tervise ja kaasuvate haigustega patsientidele (nagu veresoonte ahenemine, ateroskleroos või diabeedist tingitud närvikahjustused) ei ole esitatud piisavalt andmeid, mistõttu inimravimite komitee ei kiitnud neid heaks. Siiski kinnitas inimravimite komitee teabe ravimi võimaliku akumulierumise ohu ja sellest tuleneva toksilisuse kohta patsientide eripopulatsioonides (eakad ja neeru- ja maksakahjustusega patsiendid).

Asjaomane annustamise lõik mepivakaiini kasutamise kohta kiropodiaprotseduuridel eemaldatakse tekstist, sest inimravimite komitee soovitas selle näidustuse kustutada.

#### Manustamisviis

Manustamisviisi sõnastus ühtlustati standardterminitega „infiltratsioon ja perineuraalne kasutamine“, võttes arvesse Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi nõudeid. Ravimi omaduste kokkuvõttes säilitati teave meditsiinipersonalile, kuidas vältida süstimisel ravimi manustamist veresoonte ning süstimist põletikulisse või infitseeritud koesse. Parim süstimiskiirus on 1 ml/min, sest see ei tekita koekahjustusi anesteesia ajal või pärast seda ega raskeid reaktsioone juhusliku intravaskulaarse süstimise korral.

#### **Lõik 4.3 — Vastunäidustused**

Mepivakaiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on anamneesis ülitundlikkus ravimi, teiste amiidanesteetikumide või ravimi mis tahes abianete suhtes. Mepivakaiini läbivaatamise tulemusena 2010. aastal tööjaotusmenetluses määruse nr 1901/2006 artikli 45 alusel on mepivakaiini kasutamine vastunäidustatud alla 4-aastastel (ja alla 20 kg kehamassiga) lastel.

Südame-veresoonkonda pärssivate ainetena avaldavad lokaalanesteetikumid negatiivset inotropset ja kronotropset toimet müokardile ning kutsuvad esile perifeerse vasodilatsiooni. See võib põhjustada hüpotensiooni ja vereringe kollapsit. Seepärast on mepivakaiin vastunäidustatud patsientidele, kellel on atrioventrikulaarsed häired, mis ei ole kompenseeritud südame tehistrütmuri kasutamisega.

Suure verekontsentratsiooni korral läbivad lokaalanesteetikumid hematoentsefaalbarjääri. Kui ravimi kontsentratsioon peaaegu suureneb, inhibeeritakse ergutavad rajad ning tekib kesknärvisüsteemi pärssimine. Kuigi hambaravipraktikas kasutatavatel lokaalanesteetikumide annustel ei ole koostoimet tavapärase epilepsiaravimitega, võib kontrollimata epilepsiaga patsientide olukord olla teistsugune.

Seega ei tohi lokaalanesteetikume kasutada epilepsiaga patsientidel, kelle epilepsiahood on halvasti reguleeritud.

Seega otsustas inimravimite komitee lisada ravimiteabesse järgmised vastunäidustused:

- *ülitundlikkus toimeaine (või mis tahes amiidi tüüpi lokaalanesteetikumi) või mõne lõigus 6.1 loetletud abiainete suhtes;*
- *alla 4-aastased (ja alla 20 kg kehamassiga) lapsed;*
- *rasked atrioventrikulaarsed ülejuhtehäired, mis ei ole kompenseeritud südame tehisrüturi kasutamisega;*
- *halvasti reguleeritud epilepsiaga patsient.*

## **Muud lõigud**

Lõigus 4.4. on hoiatused ümber korraldatud viide kategooriasse: südame- ja veresoonekahjustuste, maksahaiguste, neeruhaiguste, epilepsiaga ja eakad patsiendid. Ühtlustati ka muud hoiatused, mis ei ole seotud eelnimetatud kategooriatega, nagu näiteks hüübimishäiretega patsiendid ja trombotsüüdivastaste/hüübimisvastaste ravimite samaaegne manustamine. Peale selle lisati teave annustamisega seotud toksilisuse ja muude erakorraliste olukordade kohta.

Koostoimed teiste ravimitega (lõik 4.5) on kokku võetud kui aditiivsed koostoimed teiste lokaalanesteetikumide, H2 antihistamiinide, rahustite, arütmiavastaste ravimite, CYP1A2 inhibiitorite ja propranolooliga.

Inimravimite komitee leppis kokku ühtse sõnastuse fertiilsuse, raseduse ja imetamise kohta (lõik 4.6), toetudes eelkliiniliste uuringute andmetele. Kliinilised andmed fertiilsuse ja imetamise kohta inimestel puuduvad.

Inimravimite komitee kiitis heaks ühtlustatud kõrvaltoimete lõigu 4.8 pärast ülemaailmsest ravimiohutuse järelevalve andmebaasist ja kirjandusest pärit andmete hindamist, mis oli kooskõlas varasemate perioodiliste ohutusaruannete (PSUR) andmetega.

Lõigus 4.9 (Üleannustamine) on kirjeldatud kahte erinevat tüüpi üleannustamist – absoluutset ja suhtelist. Lepiti kokku üleannustamise sümptomite ja ravi ühtlustatud kirjeldus, mis on kooskõlas Euroopa Ravimiameti ravimi omaduste kokkuvõtte koostamise juhise (2009).

Lõike 2 (Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis), 3 (Ravimvorm), 4.7 (Toime reaktsioonikiirusele), 5.1 (Farmakodünaamilised omadused), 5.2 (Farmakokineetilised omadused), 6.1 (Abiainete loetelu), 6.2 (Sobimatus), 6.3 (Kõlblikkusaeg), 6.4 (Säilitamise eritingimused), 6.5 (Pakendi iseloomustus ja sisu) ja 6.6 (Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks) ajakohastati kooskõlas vastavate moodulis 3 esitatud ühtlustatud kvaliteedidokumentidega ja kehtiva dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormiga (QRD).

## **Pakendi märgistus ja pakendi infoleht**

Ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtud muudatused viidi järjekindlalt sisse ka pakendi märgistusse, mõned lõigud jäeti täitmiseks riiklikul tasandil. Pakendi infolehte muudeti kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtud muudatustega. Lisaks tehti teksti loetavuse parandamiseks väiksemaid keelelisi muudatusi.

### **Moodul 3 – Kvaliteet**

Valmistoode on süstelahus, mis sisaldab toimeainena 30 mg/ml mepivakaiinvesinikkloriidi. Muudeks koostisaineteks on naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid ja süstevesi. Mooduli 3 ajakohastatud lõigud hõlmavad järgmist: toimeaine, toimeaine kontroll, spetsifikatsioon, valmistoode, valmistoote kirjeldus ja koostis, tootmine, tootmisprotsessi ja protsessikontrollide kirjeldus, protsessi valideerimine ja/või hindamine, abiainete kontroll, valmistoote kontroll, spetsifikatsioonid, analüütilised protseduurid, pakendi sulgemissüsteem ja stabiilsus. Toote kvaliteediaspektide ühtlustamine on vastuvõetav ja piisavalt põhjendatud.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et:

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- komitee arutas kindlakstehtud lahknevusi Scandonesti ja sarnaste nimetuste näidustuste, annustamise, vastunäidustuste, erihoiatuste ja ettevaatusabinõude lõikudes ning ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ülejäänud osades;
- komitee vaatas läbi müügiloo hoidja esitatud andmed, mis toetavad ravimiteabe ühtlustamist, sealhulgas esitatud dokumentide ja komitees toimunud teaduslike arutelude põhjal;
- lisaks vaatas komitee läbi müügiloo hoidja esitatud dokumendid, mis toetasid väljapakutud ühtlustatud kvaliteedidokumentatsiooni (moodul 3);

soovitas inimravimite komitee muuta müügilubade tingimusi, millele vastav Scandonesti ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisa.

Inimravimite komitee järeldas, et ravimi Scandonest ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.