

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Mepivakain je lokalni anestetik srednjeg trajanja djelovanja koji inhibira provođenje živčanih impulsa smanjivanjem protoka natrija (Na<sup>+</sup>) tijekom propagacije akcijskog potencijala živaca. Lijek Scandonest sadrži 30 mg/ml mepivakain hidroklorida.

Prvo odobrenje mepivakaina izdala je 1960. Uprava za hranu i lijekove SAD-a. Lijek Scandonest odobren je u EU-u putem nacionalnih postupaka u 22 države članice, a u pet država članica (Švedska, Finska, Portugal, Španjolska, Malta) putem postupka međusobnog priznavanja (MRP).

Dana 25. kolovoza 2017. tvrtka Septodont predala je u ime svih nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet Europskoj agenciji za lijekove zahtjev u skladu s člankom 30.

Direktive 2001/83/EZ radi usklađivanja nacionalnog sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja, upute o lijeku i modula o kakvoći (Modul 3) za lijek Scandonest i pridružena imena (vidjeti Prilog I. mišljenju CHMP-a).

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

U nastavku su detaljno opisane samo najznačajnije izmjene. Međutim, usklađeni su svi odjeljci informacija o lijeku.

#### Odjeljak 4.1 – Terapijske indikacije

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je sažetak iz literature i ispitivanja kako bi potkrijepio indikaciju „anestezija u stomatološkim zahvatima“ CHMP smatra da su dostavljeni odgovarajući dokazi kako bi se potkrijepila navedena indikacija u odraslih osoba i djece u dobi od četiri godine i starije (iznad 20 kg tjelesne težine).

Mišljenje je CHMP-a da u slučaju kontraindikacije za primjenu vazokonstriktora postoje alternativne mogućnosti, kao što je primjena drugih lokalnih anestetika (prokain, bupivakain i lidokain), opće anestezije i dušikova oksida. CHMP je uočio da postoje dokazi u literaturi da mepivakain u usporedbi s anestheticima iz drugih farmaceutskih skupina ima vazokonstriksijski efekt, međutim to samo po sebi ne može činiti indikaciju. Stoga je CHMP preporučio da se izjava u pogledu primjene mepivakaina kada je primjena vazokonstriktora kontraindicirana prebaci iz odjeljka 4.1 u odjeljak 5.1 (farmakodinamička svojstva) sažetka opisa svojstava lijeka.

CHMP smatra da podatci dostavljeni u prilog indikacije za primjenu prilikom tretmana pedikure nisu odgovarajući za utvrđivanje djelotvornosti mepivakaina u svim primjenama pedikure te je preporučio brisanje ove indikacije. Ovu preporuku također potkrepljuju i nedosljednosti u pogledu priznavanja zvanja pedikera i njihovih profesionalnih prava na području EU-a.

Revidirane terapijske indikacije u odjeljku 4.1 sažetka opisa svojstava lijeka jesu:

*{(Novoizumljeno) ime i pridružena imena, jačina, farmaceutski oblik} je lokalni anestetik indiciran za lokalnu i lokoregionalnu anesteziju prilikom stomatoloških zahvata u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od četiri godine i starije (iznad 20 kg tjelesne težine).*

#### Odjeljak 4.2 – Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet iznio je prijedlog usklađenih preporuka o dozama na temelju doza ispitanih u kliničkim ispitivanjima koje podupiru farmakodinamički i farmakokinetički podatci, te u skladu s međunarodnim, europskim i nacionalnim smjernicama.

Pri utvrđivanju preporučene doze potrebno je uzeti u obzir tjelesnu težinu bolesnika. Najveća preporučena doza iznosi 4,4 mg/kg tjelesne težine, a najveća preporučena ukupna doza iznosi

300 mg. Ako se primjenjuju sedativi radi ublažavanja anksioznosti bolesnika, potrebne su niže doze anestetika zbog povećanog rizika od štetnih učinaka prilikom kombinirane primjene depresora središnjeg živčanog sustava. Te informacije trebalo bi navesti u odjeljku 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka s unakrsnom referencom na odjeljak 4.5 (Interakcije s drugim lijekovima).

Preporučeno doziranje u djece u prosjeku iznosi 0,75 mg (0,025 ml) otopine mepivakaina po kilogramu tjelesne težine te je u skladu s postupkom razmjene podataka koji je, u koordinaciji EMA-e, proveden 2010. sukladno članku 45. Uredbe 1901/2006 o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu (AT/W/0002/pdWS/001). Količinu lijeka koja se ubrizgava treba odrediti prema dobi i tjelesnoj težini djeteta, te težini zahvata.

Mepivakain se uglavnom metabolizira mikrosomalnim enzimima jetre, a glavni način izlučivanja je putem bubrega. Slijedom toga, bolesti jetre ili bubrega mogu znatno izmijeniti metaboliziranje i eliminaciju mepivakaina. U starijih bolesnika također su zabilježene farmakokinetičke promjene. Kao mjera opreza te zbog nedostatka podataka o ovoj populaciji bolesnika koja je potencijalno osjetljivija, trebalo bi primijeniti najnižu dozu dovoljnu za učinkovitu anesteziju.

Preporuke u pogledu nižih doza za bolesnike slabijeg zdravlja i s postojećim bolestima, kao što su vaskularne obliteracije, arterioskleroza ili oštećenja živaca povezana sa šećernom bolesti, nisu potkrijepljene dostatnim podacima te ih CHMP ne prihvaća. Međutim, CHMP je prihvatio izjavu u pogledu rizika od moguće akumulacije lijeka koja u posebnih populacija dovodi do toksičnosti (starije osobe i bolesnici s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega).

Izbrisat će se odgovarajući odjeljak o doziranju prilikom primjene mepivakaina u tretmanima pedikure jer je CHMP podržao brisanje te indikacije.

#### Način primjene

Tekst o načinu primjene usklađen je sa standardnim izrazima „infiltracija i perineuralna primjena“ uzimajući u obzir zahtjeve Europske uprave za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (EDQM). Zadržane su informacije za medicinsko osoblje u sažetku opisa svojstava lijeka o tome kako izbjeći ulazak igle u krvnu žilu tijekom ubrizgavanja, kao i upute o izbjegavanju davanja injekcija u upaljeno ili zaraženo tkivo. Brzina ubrizgavanja od 1 ml/min smatra se optimalnom jer ne uzrokuje oštećenja tkiva tijekom ili nakon anestezije, ni bilo kakve ozbiljne reakcije u slučaju nehotične intravaskularne primjene.

### **Odjeljak 4.3 – Kontraindikacije**

Primjena mepivakaina kontraindicirana je u bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na lijek, na bilo koji drugi anestetik amidnog tipa ili na neku od pomoćnih tvari. Kao rezultat ocjenjivanja mepivakaina, provedenog 2010. u okviru postupka razmjene podataka u skladu s člankom 45. Uredbe br. 1901/2006, primjena mepivakaina kontraindicirana je u djece mlađe od četiri godine (i s tjelesnom težinom manjom od 20 kg).

Lokalni anestetici kao što su kardiovaskularni depresori imaju negativan inotropni i kronotropni učinak na miokard i uzrokuju perifernu vazodilataciju. To može dovesti do hipotenzije i cirkulatornog kolapsa. Stoga je mepivakain kontraindiciran u bolesnika s atrioventrikularnim poremećajima koji nisu regulirani elektrostimulatorom srca.

Kada su prisutni u visokim koncentracijama u krvi, lokalni anestetici prolaze kroz krvno-moždanu barijeru. S porastom koncentracije lijeka u mozgu dolazi do inhibicije ekscitatornih putova i nastanka depresije središnjeg živčanog sustava. Iako prilikom primjene terapijskih doza lokalnog anestetika u stomatološkoj praksi ne dolazi do interakcije sa standardnim antiepilepticima, u bolesnika s nekontroliranom epilepsijom situacija bi mogla biti drukčija. Zbog toga lokalne

anestetike ne bi trebalo primjenjivati u bolesnika s epilepsijom u kojih napadaji nisu odgovarajuće kontrolirani.

Stoga je CHMP odlučio uvrstiti kontraindikacije navedene u nastavku:

- *Preosjetljivost na djelatnu tvar (ili na bilo koji drugi agens iz lokalnog anestetika amidnog tipa) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u odjeljku 6.1.*
- *Djeca mlađa od četiri godine (i s manje od 20 kg tjelesne težine).*
- *Ozbiljni poremećaji atrioventikularne provodljivosti koji nisu regulirani elektrostimulatorom srca.*
- *Bolesnici s neodgovarajuće kontroliranom epilepsijom.*

## **Drugi odjeljci**

Upozorenja u odjeljku 4.4 preraspoređena su u pet kategorija: bolesnici s kardiovaskularnim poremećajima, bolesnici s bolešću jetre, bolesnici s bolešću bubrega, bolesnici s epilepsijom i stariji bolesnici. Usklađena su druga upozorenja koja nisu povezana s navedenim kategorijama, primjerice u slučaju bolesnika s poremećajem zgrušavanja krvi i istodobne primjene antitrombocitnih lijekova ili antikoagulansa. Nadalje, uvrštene su informacije o liječenju toksičnosti ovisne o dozi i drugih hitnih akutnih stanja.

U sažetom prikazu interakcija s drugim lijekovima (odjeljak 4.5) navodi se aditivan učinak interakcija s drugim lokalnim anestetima, H2 antihistaminicima, sedativima, antiaritmikima, inhibitorima CYP1A2 i propranololom.

CHMP je dao suglasnost u pogledu teksta o plodnosti, trudnoći i dojenju (odjeljak 4.6) i podataka koji se temelje na pretkliničkim ispitivanjima. Nisu dostupni klinički podatci o plodnosti u ljudi i o majkama dojiljama.

CHMP je dao suglasnost u pogledu usklađene verzije odjeljka 4.8 o nuspojavama nakon ocjenjivanja podataka iz globalne baze podataka o farmakovigilanciji i literature te u skladu s podacima koji su ocijenjeni u prethodnim periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka (PSURs).

U odjeljku 4.9 o predoziranju opisana su dva oblika predoziranja, apsolutno i relativno predoziranje. Dogovoren je usklađen opis simptoma i liječenja predoziranja u skladu sa smjernicama EMA-e o sažetku opisa svojstava lijeka (2009.).

Odjeljci 2. (kvalitativni i kvantitativni sastav), 3. (farmaceutski oblik), 4.7 (utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima), 5.1 (farmakodinamička svojstva), 5.2 (farmakokinetička svojstva), 6.1 (popis pomoćnih tvari), 6.2 (inkompatibilnosti), 6.3 (rok valjanosti), 6.4 (posebne mjere pri čuvanju lijeka), 6.5 (vrsta i sadržaj spremnika) i 6.6 (posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom) ažurirane su u skladu s pripadajućom usklađenom dokumentacijom o kakvoći iz Modula 3 i u skladu s najnovijim obrascem dokumenata za ispitivanje kakvoće.

## **Označivanje i uputa o lijeku**

Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka dosljedno su se odražavale u označivanju, a sadržaj nekih odjeljaka određivao se na nacionalnoj razini. Uputa o lijeku izmijenjena je u skladu s izmjenama sažetka opisa svojstava lijeka. Dodatno su uvedene manje uredničke promjene kako bi se poboljšala čitljivost.

### **Modul 3 - Kakvoća**

Gotov lijek dostupan je u obliku otopine za injekciju koja sadrži 30 mg/ml djelatne tvari mepivakain hidroklorida. Ostali sastojci uključuju natrijev klorid, natrijev hidroksid i vodu za injekciju. Ažurirani odjeljci Modula 3 uključuju: Djelatna tvar, Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari, Zahtjev kakvoće, Gotov lijek, Opis i sastav konačne tvari, Proizvodnja, Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole, Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka, Provjera kakvoće pomoćnih tvari, Provjera kakvoće konačne tvari, Zahtjevi kakvoće, Analitički postupci, Unutarnje pakovanje i Stabilnost. Smatra se da je usklađivanje aspekata kakvoće za ovaj lijek prihvatljivo i obrazloženo na odgovarajući način.

### **Razlozi za mišljenje CHMP-a**

Budući da:

- Odbor je razmotrio zahtjev u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ;
- Odbor je razmotrio utvrđene različitosti u pogledu indikacija, doziranja, kontraindikacija, posebnih upozorenja i mjera opreza pri uporabi te preostale odjeljke sažetka opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku za lijek Scandonest i pridružena imena;
- Odbor je pregledao podatke koje je u prilog predloženog usklađenja informacija o lijeku dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvenih rasprava unutar Odbora;
- Nadalje, Odbor je pregledao dokumentaciju koju je u prilog predloženog usklađivanja dokumentacije o kakvoći (Modul 3) dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

CHMP je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje su sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku utvrđeni u Prilogu III. za lijek Scandonest i pridružena imena.

CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Scandonest i pridružena imena ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.