

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A mepivakain egy közepes hatástartamú helyi érzéstelenítő, amely az idegek akciós potenciáljának terjedése során a nátrium (Na⁺) áramlását csökkentve gátolja az idegingerületek továbbítását. A Scandonest 30 mg/ml mepivakain-hidrokloridot tartalmaz.

A mepivakain használatát először 1960-ban hagyta jóvá az USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala. A Scandonest-et az EU 22 tagállamában engedélyezték nemzeti eljárások keretében, öt tagállamban (Svédországban, Finnországban, Portugáliában, Spanyolországban, Máltán) pedig kölcsönös elismerési eljárás útján.

A Septodont 2017. augusztus 25-én a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint valamennyi forgalomba hozatali engedély jogosultja nevében beterjesztést nyújtott be az Európai Gyógyszerügynökséghez a Scandonest és kapcsolódó nevek (lásd a CHMP véleményének I. mellékletét) vonatkozásában nemzeti szinten használt alkalmazási előírás, címkeszöveg, betegtájékoztató, valamint a 3. számú, minőségre vonatkozó modul harmonizációja érdekében.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Részletesen csak az alábbiakban ismertetett, legjelentősebb módosításokat vitatták meg. Ugyanakkor a terméktájékoztató mindegyik pontjának harmonizációja megtörtént.

4.1 pont – Terápiás javallatok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a szakirodalom és a vonatkozó tanulmányok összefoglalásával támasztotta alá a „fogászati eljárások során végzett érzéstelenítés” javallatot. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a benyújtott bizonyítékok kellően alátámasztják e javallatot a felnőttek, valamint a 4 éves vagy annál idősebb (körülbelül 20 kg vagy annál nagyobb testtömegű) gyermekek esetében.

A CHMP álláspontja szerint az érszűkítőkkel kapcsolatos ellenjavallat esetében állnak rendelkezésre alternatívák, például egyéb helyi érzéstelenítők (prokain, bupivakain és lidokain), az általános érzéstelenítés, valamint a dinitrogén-oxid. A CHMP megjegyezte, hogy a szakirodalomban található arra vonatkozó bizonyítékok, hogy a mepivakainnak érszűkítő jellemzői vannak más gyógyszercsoportokba tartozó érzéstelenítőkhez képest, ez azonban önmagában nem szolgálhat javallat alapjaként. A CHMP ezért azt javasolta, hogy azt a kijelentést, miszerint a mepivakain olyan esetekben történő alkalmazása, ahol az érszűkítő gyógyszerek használata ellenjavallt, át kell helyezni az alkalmazási előírás 4.1. pontjából az 5.1. pontjába (Farmakodinámiás tulajdonságok).

A CHMP úgy ítéli meg, hogy a podoterápiás eljárások során történő használatra vonatkozó javallat alátámasztása érdekében benyújtott adatok nem elegendők annak megállapításához, hogy a mepivakain minden típusú podoterápiás alkalmazás esetében hatékony, ezért e javallat törlését javasolta. Ezt a javaslatot támasztja alá a podoterapeuta szakma elismerésében és szakmai jogaiban EU-szerte megfigyelhető inkonzisztencia is.

Az alkalmazási előírás 4.1. pontjában szereplő felülvizsgált terápiás javallatok szövege a következő:

A {(fantázia)név és kapcsolódó nevek, hatáserősség, gyógyszerforma} egy helyi érzéstelenítő, amelynek alkalmazása a felnőtteken, serdülőkön, valamint 4 év (kb. 20 kg testtömeg) feletti gyermekeken végzett fogműtétek során alkalmazott helyi és helyi-regionális érzéstelenítés céljából javallott.

4.2 pont – Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja harmonizált adagolási javaslatokat nyújtott be, amelyek a klinikai vizsgálatokban tanulmányozott dózisokat vették alapul, azokat farmakodinámiás és farmakokinetikai adatok támasztják alá, és összhangban állnak a nemzetközi, európai és nemzeti iránymutatásokkal.

Az ajánlott dózis meghatározásához a beteg testtömegét kell figyelembe venni. Az ajánlott maximális dózis 4,4 mg/testtömegkilogramm, az ajánlott abszolút maximális dózis pedig 300 mg. Amennyiben a beteg szorongásának csökkentésére nyugtatót használnak, az érzéstelenítő alacsonyabb dózisban alkalmazandó, mivel a központi idegrendszeri depresszánsok együttes használata esetén nő a mellékhatások kialakulásának kockázata. Ezt az információt szerepeltetni kell az alkalmazási előírás 4.2. pontjában, továbbá az említett pontnak keresztivatkozást kell tartalmaznia a 4.5. pontra (Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók).

A gyermekek esetében ajánlott adagolás, azaz testtömegkilogrammonként átlagosan 0,75 mg (0,025 ml) mepivakainoldat, összhangban áll az EMA irányítása alatt 2010-ben a gyermekgyógyászati rendelet (az 1901/2006/EK rendelet) 45. cikke szerint lefolytatott munkamegosztási eljárással (AT/W/0002/pdWS/001). Az injektálendő mennyiséget a gyermek életkora és testtömege, valamint a műtét nagyságrendje alapján kell meghatározni.

A mepivakain anyagcseréjét főként a májban található mikroszomális enzimek végzik, az elsődleges kiválasztási útvonal pedig a vese. A mepivakain anyagcseréjét és kiválasztását tehát jelentősen befolyásolhatják a hepatikus és renális betegségek. Az életkor előrehaladtával szintén megfigyelhetők farmakokinetikai változások. Elővigyázatosságból, valamint az erre az esetlegesen nagyobb mértékben veszélyeztetett népességcsoportra vonatkozó adatok hiánya miatt a hatékony érzéstelenítést eredményező legalacsonyabb dózist kell alkalmazni.

Az egészségügyi problémákban, illetve meglévő betegségekben – például obliteratív érbetegségben, arterioszklerózisban vagy diabétesssel összefüggő idegkárosodásban – szenvedő betegek tekintetében az alacsonyabb dózis alkalmazására vonatkozó javaslatokat nem támasztják alá megfelelő adatok, és azokat a CHMP nem támogatja. A termék esetleges, toxicitáshoz vezető felhalmozódásának meghatározott népességcsoportok (idősek, valamint renális és hepatikus károsodásban szenvedő betegek) esetében fennálló kockázatával kapcsolatos kijelentést ugyanakkor a CHMP támogatja.

A mepivakain podoterápiás eljárások során történő használatára vonatkozó adagolási pontot eltávolítják, mivel a CHMP támogatta e javallat törlését.

Az alkalmazás módja

Az alkalmazás módjának szövegét harmonizálták a szabványos „infiltráció és perineurális alkalmazás” kifejezéssel, figyelembe véve a gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által meghatározott követelményeket. Az alkalmazási előírásban megtartották a injekció beadása során a vérerek penetrálása elkerülésének módjára vonatkozó, orvosi személyzetnek szóló tájékoztatást, valamint az injekció begyulladt vagy fertőzött szövetekbe történő beadásának elkerülésére vonatkozó utasításokat. Az 1 ml/perc sebesség tekinthető ideálisnak, mivel nem vezet szövetkárosodáshoz az érzéstelenítés során, illetve azt követően, sem pedig súlyos reakcióhoz a nem szándékos intravaszkuláris injekció esetén.

4.3 pont – Ellenjavallatok

A mepivakain alkalmazása ellenjavallt a termékkel, bármely más amid típusú érzéstelenítővel vagy bármely segédanyaggal szemben ismertén túlérzékeny betegeknél. A mepivakain vonatkozásában 2010-ben az 1901/2006/EK rendelet 45. cikkének megfelelően lefolytatott munkamegosztási eljárás keretében végzett felülvizsgálat eredményeként megállapították, hogy a mepivakain alkalmazása ellenjavallt a 4 év alatti (valamint 20 kg-nál kisebb testtömegű) gyermekek esetében.

A helyi érzéstelenítők és a kardiovaszkuláris depresszánsok negatív inotrop és kronotrop hatást gyakorolnak a szívizomra, és perifériás értágulatot okoznak. Ez alacsony vérnyomáshoz és a keringés összeomlásához vezethet. Ezért a mepivakain alkalmazása ellenjavallt a pacemakerrel nem kompenzált atrioventrikuláris betegségben szenvedő betegeknél.

Magas vérnyomás esetén a helyi érzéstelenítők átlépi a vér-agy gátat. A gyógyszer koncentrációjának az agyban bekövetkező növekedése gátolja a serkentési útvonalakat, és központi idegrendszeri depresszió lép fel. Bár a fogászatban terápiás dózisokban beadott helyi érzéstelenítők nem lépnek kölcsönhatásba az epilepszia elleni standard gyógyszerekkel, a kontrollálatlan epilepsziában szenvedő betegek esetében eltérő lehet a helyzet. Ezért nem használandók helyi érzéstelenítők olyan betegek esetében, akiknél rosszul kontrollált rohamok jelentkezhetnek.

A CHMP ezért az alábbiakban összegzett ellenjavallatok felvétele mellett döntött:

- *a hatóanyaggal (vagy bármilyen amid típusú helyi érzéstelenítővel) vagy a 6.1. pontban felsorolt segédanyagok bármelyikével szembeni túlérzékenység,*
- *4 év (kb. 20 kg-os testtömeg) alatti gyermekek,*
- *pacemakerrel nem kompenzált, súlyos atrioventrikuláris vezetési betegségben szenvedő betegek,*
- *rosszul kontrollált epilepsziában szenvedő betegek.*

Egyéb pontok

A 4.4. pontban szereplő figyelmeztetéseket öt kategóriába csoportosították át: szív- és érrendszeri betegségekben szenvedő betegek, májbetegség, vesebetegség, epilepsziás és idős betegek. Sor került egyéb, a fenti kategóriákhoz nem kapcsolódó – például az alvadási zavarban szenvedő betegekre, valamint a trombocitagátló/antikoaguláns gyógyszerek együttes alkalmazására vonatkozó – figyelmeztetések harmonizációjára. Ezenkívül az alkalmazási előírást kiegészítették a dózissal összefüggő toxicitás, valamint egyéb akut vészhelyzetek kezelésére vonatkozó információkkal.

A gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók leírását (4.5. pont) az egyéb helyi érzéstelenítőkkal, H₂-antihisztaminokkal, nyugtatókkal, aritmia elleni gyógyszerekkel, CYP1A₂-gátló gyógyszerekkel és propranolollal bekövetkező additív kölcsönhatások szerint összegezték.

A CHMP preklinikai vizsgálatok által alátámasztott adatokra támaszkodva elfogadta a termékenységre, terhességre és szoptatásra vonatkozó információk (4.6. pont) egységes szövegét. Embereknél nem állnak rendelkezésre termékenységre és szoptatásra vonatkozó klinikai adatok.

A CHMP a globális farmakovigilancia-adatbázisban és a szakirodalomban szereplő adatok értékelését követően, valamint az előző időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben értékelt adatoknak megfelelően elfogadta a 4.8. pont (Nemkívánatos hatások, mellékhatások) harmonizált változatát.

A túladagolásról szóló 4.9. pontban a túladagolás két típusát – abszolút és relatív – ismertetik. Az EMA alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatásának (2009) megfelelően elfogadták a tünetek, valamint a túladagolás kezelésének harmonizált leírását.

A 2. (Minőségi és mennyiségi összetétel), 3. (Gyógyszerforma), 4.7. (A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre), 5.1. (Farmakodinámiai tulajdonságok), 5.2. (Farmakokinetikai tulajdonságok), 6.1. (Segédanyagok felsorolása), 6.2. (Inkompatibilitások), 6.3. (Felhasználhatósági időtartam), 6.4. (Különleges tárolási előírások), 6.5. (Csomagolás típusa és kiszerelése) és 6.6. pont (A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk) szövegét frissítették a 3. modulban biztosított megfelelő, harmonizált minőségi dokumentációnak, valamint a dokumentumok minőségügyi áttekintéséhez használt legújabb sablonnak megfelelően.

Címkeszöveg és betegtájékoztató

Az alkalmazási előírásban eszközölt módosításokat következetesen átültették a címkeszövegre, azonban a legtöbb pontot a tagállam általi kitöltésre hagyták meg. A betegtájékoztató az alkalmazási előírás változásainak megfelelően frissítésre került. Ezenfelül az olvashatóság javítása céljából kisebb szerkesztői módosításokat eszközöltek.

3. modul – Minőség

A késztermék hatóanyagként 30 mg/ml mepivakain-hidrokloridot tartalmazó injekciós oldatként kerül forgalomba. Egyéb összetevők: nátrium-klorid, nátrium-hidroxid és az injekcióhoz használt víz. A 3. modul frissített pontjai többek között a következők: Hatóanyag, A hatóanyag ellenőrzése, Specifikáció, Késztermék, A késztermék leírása és összetétele, Gyártás, A gyártási folyamat és a folyamatellenőrzések leírása, A folyamat validálása és/vagy értékelése, A segédanyagok ellenőrzése, A késztermék ellenőrzése, Specifikációk, Elemzési eljárások, A tartályok zárórendszere és stabilitás. A termék minőségi vonatkozásainak harmonizációja elfogadhatónak és kellően megalapozottnak tekinthető.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Scandonest és kapcsolódó nevek vonatkozásában azonosított eltéréseket a javallatok, az adagolás, az ellenjavallatok, a különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, valamint az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató egyéb pontjai tekintetében.
- A bizottság – többek között a benyújtott dokumentáció és a bizottságon belül folytatott tudományos vita alapján – megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a kísérőiratok javasolt harmonizációjának alátámasztására benyújtott adatokat.
- A bizottság áttekintette továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a javasolt harmonizált minőségi dokumentációt (3. modul) alátámasztó dokumentációt.

A CHMP javasolta az Scandonest és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

Következésképpen a CHMP megállapította, hogy a Scandonest és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.