

**II priedas**

**Mokslinés išvados**

## **Mokslinės išvados**

Mepivakainas yra vidutinės trukmės poveikio vietinis anestetikas, kuris slopina nervinių impulsų perdavimą, sumažindamas natrio (Na<sup>+</sup>) srautą, kai susidaro nervų veikimo potencialas. Viename Scandonest mililitre yra 30 mg mepivakaino hidrochlorido.

Pirmąkart 1960 m. mepivakainą patvirtino JAV maisto ir vaistų administracija. Europos Sąjungoje 22 valstybėse narėse Scandonest įregistruotas vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, o penkiose valstybėse narėse (Švedijoje, Suomijoje, Portugalijoje, Ispanijoje, Maltoje) – pagal savitarpio pripažinimo procedūrą.

2017 m. rugpjūčio 25 d. bendrovė „Septodont“ visų registruotojų vardu kreipėsi į Europos vaistų agentūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį, kad būtų suderintos nacionaliniu lygmeniu patvirtintos vaistinių preparatų Scandonest ir susijusių pavadinimų (žr. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) nuomonės I priedą) preparato charakteristikų santraukos, ženklینimas, pakuotės lapeliai ir kokybės dokumentų 3 modulis.

## **CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Toliau išsamiai aptariami tik svarbiausi pakeitimai. Tačiau buvo suderinti visi preparato informacinių dokumentų skyriai.

### **4.1 skyrius – Terapinės indikacijos**

Siekdamas pagrįsti indikaciją „nejautra atliekant dantų gydymo procedūras“, registruotojas pateikė literatūros ir tyrimų santrauką. CHMP nusprendė, kad pateiktų duomenų pakanka šių vaistų skyrimui suaugusiesiems ir vaikams nuo 4 metų (maždaug 20 kg kūno svorio) pagal minėtą indikaciją pagrįsti.

CHMP laikosi nuomonės, kad tuo atveju, kai pacientui negalima vartoti vazokonstriktorių, galima pasinaudoti kitomis galimybėmis, pvz., naudoti kitus vietinius anestetikus (prokainą, bupivakainą ir lidokainą), taikyti bendrą nejautrą ir naudoti diazoto oksidą. CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad literatūroje pateikiama įrodymų, kad, palyginti su anestetikais, kurie priskiriami prie kitų vaistų grupių, mepivakainas turi tam tikrą vazokonstriktoriaus savybių, tačiau to nepakanka, kad vaistą būtų galima vartoti pagal atskirą vazokonstriktoriaus indikaciją. Todėl CHMP rekomendavo teiginį dėl mepivakaino vartojimo, kai pacientui negalima vartoti vazokonstriktorių, perkelti iš preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriaus į 5.1 skyrių („Farmakodinaminės savybės“).

CHMP laikosi nuomonės, kad duomenų, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti pėdų gydymo procedūrų indikaciją, nepakanka siekiant įrodyti mepivakaino veiksmingumą atliekant visas pėdų gydymo procedūras, ir rekomendavo išbraukti šią indikaciją. Ši rekomendacija taip pat pagrįsta tuo, kad Europos Sąjungos šalyse nevienodai pripažįstama pėdų specialisto profesija ir profesinės veiklos teisės.

Preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriuje nurodytos peržiūrėtos terapinės indikacijos:

*{(Sugalvotas) pavadinimas ir susiję pavadinimai, stiprumas, farmacinė forma} yra vietinis anestetikas, skirtas sukelti vietinę ir kombinuotą vietinę ir regioninę nejautrą atliekant odontologines operacijas suaugusiesiems ir vyresniems nei 4 metų vaikams (nuo maždaug 20 kg kūno svorio).*

### **4.2 skyrius – Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

Registruotojas pasiūlė suderintas rekomendacijas dėl vaisto dozavimo, kurios buvo parengtos atsižvelgiant į dozes, tirtas atliekant klinikinius tyrimus, remiantis farmakodinaminių ir

farmakokinetinių tyrimų duomenimis ir vadovaujantis tarptautinėmis, Europos ir nacionalinėmis gairėmis.

Rekomenduojamos dozės apskaičiuojamos pagal paciento kūno svorį. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 4,4 mg/kg kūno svorio, o absoliuti didžiausia rekomenduojama dozė – 300 mg. Jeigu paciento nerimui sumažinti jam skiriami raminamieji, reikėtų naudoti mažesnes šio anestetiko dozes, nes tuo pat metu vartojant kelis centrinės nervų sistemos (CNS) depresantus, yra didesnė nepageidaujamo poveikio rizika. Šią informaciją taip pat reikėtų pateikti preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje su kryžmine nuoroda į 4.5 skyrių („Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais“).

Vaikams rekomenduojama vaisto dozė, vidutiniškai 0,75 mg (0,025 ml) mepivakaino tirpalo/kg kūno svorio, atitinka 2010 m. vadovaujantis Reglamento dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų 1901/2006 45 straipsniu vykdytos darbo pasidalijimo procedūros, kuriai vadovavo EMA (AT/W/0002/pdWS/001), rezultatus. Vaisto kiekį, kurį numatoma sušvirkšti, reikėtų nustatyti pagal vaiko amžių ir svorį ir pagal operacijos apimtį.

Didžiąją mepivakaino dalį kepenyse metabolizuoja mikrosomų fermentai, o pagrindinis šio vaisto pašalinimo iš organizmo būdas – per inkstus. Taigi paciento kepenų arba inkstų ligos gali turėti didelę įtaką mepivakaino metabolizmui ir eliminacijai. Taip pat pacientui senstant keičiasi vaisto farmakokinetinės savybės. Atsargumo sumetimais ir nesant pakankamai šioje galimai labiau pažeidžiamoje populiacijoje surinktų duomenų, reikėtų naudoti mažiausią veiksmingą neįtraukiant sukėliančią vaisto dozę.

Pateiktų duomenų nepakanka siekiant pagrįsti rekomendacijas dėl mažesnių dozių pacientams, kurie turi sveikatos sutrikimų ir jau serga tam tikromis ligomis, pvz., jiems diagnozuotos kraujagyslių obliteracijos, arterijų sklerozė arba su diabetu susijęs nervų pažeidimas, todėl CHMP joms nepitaria. Vis dėlto CHMP pritarė rekomendacijoms dėl galimo preparato kaupimosi, dėl kurio ypatingų populiacijų pacientams (senyviems pacientams ir pacientams, kurių inkstų ir kepenų veikla sutrikusi) gali pasireikšti toksinis poveikis.

Atitinkamas skyrius, susijęs su mepivakaino dozavimu atliekant pėdų gydymo procedūras, bus pašalintas, nes CHMP pritarė tam, kad šis skyrius būtų išbrauktas.

#### Vartojimo metodas

Atsižvelgiant į Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato reikalavimus, informacijos apie vartojimo metodą formuluotė buvo suderinta, joje vartojant standartinius terminus „infiltracija“ ir „vartoti perineuraliai“. Preparato charakteristikų santraukoje paliekama medicinos darbuotojams skirta informacija apie tai, kaip neįdurti į kraujagyslę atliekant injekciją, taip pat nurodymai nešvirkšti vaisto į uždegimo ar infekcijos apimtus audinius. 1 ml/min greitis laikomas idealiu, nes tokiu greičiu sušvirkštą vaistą nepažeidžia audinių nei esant neįtraukiant, nei jai pasibaigus, o atsitiktinai sušvirkštus vaisto į kraujagyslę, nepasireiškia rimtų reakcijų.

#### **4.3 skyrius – Kontraindikacijos**

Mepivakaino negalima vartoti pacientams, kuriems praeityje buvo nustatytas padidėjęs jautrumas šiam preparatui, kitiems amidų tipo anestetikams arba pagalbinėms medžiagoms. Atlikus mepivakaino peržiūrą 2010 m. pagal Reglamento Nr. 1901/2006 45 straipsnį vykdytos darbo pasidalijimo procedūros metu nuspręsta, kad mepivakaino negalima vartoti vaikams iki 4 metų (ir sveriantiems mažiau nei 20 kg).

Vietiniai anestetikai, kaip širdies ir kraujagyslių sistemos depresantai, turi neigiamą inotropinį ir chronotropinį poveikį miokardui ir sukelia periferinę vazodilataciją. Dėl to gali išsivystyti hipotenzija ir

kraujotakos kolapsas. Dėl šios priežasties mepivakaino negalima vartoti pacientams, kuriems diagnozuotų prieširdžių ir skilvelių sutrikimų nekompensuoja širdies stimulatorius.

Esant didelei vietinių anestetikų koncentracijai kraujyje, jie pereina kraujo–galvos smegenų barjerą. Padidėjus vaisto koncentracijai galvos smegenyse, slopinamos sujaudinimo reakcijų sekos ir pasireiškia centrinės nervų sistemos slopinimas. Nors odontologijos praktikoje terapinėmis dozėmis naudojami vietiniai anestetikai nesąveikauja su standartiniais antiepileptikais, juos naudojant pacientams, kurių epilepsija nekontroliuojama, gali susiklostyti kitokia situacija. Todėl vietiniai anestetikai neturėtų būti naudojami epilepsija sergantiems pacientams, kuriems pasireiškiantys traukuliai kontroliuojami nepakankamai veiksmingai, gydyti.

Dėl šios priežasties CHMP nusprendė į preparato informacinius dokumentus įtraukti toliau apibendrintas kontraindikacijas:

- *Padidėjęs jautrumas veikliajai (arba bet kuriam amidų tipo vietiniam anestetikui) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;*
- *jaunesni nei 4 metų vaikai (sveriantys mažiau nei maždaug 20 g);*
- *sunkūs atrioventrikulinio laidumo sutrikimai, kurių nekompensuoja širdies stimulatorius;*
- *nepakankamai veiksmingai kontroliuojami epilepsijos priepuoliai.*

## **Kiti skyriai**

4.4 skyriuje pateikti įspėjimai perskirstyti į penkias kategorijas: įspėjimai, skirti pacientams, kuriems diagnozuoti širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai, kepenų liga, inkstų liga, taip pat epilepsija sergantiems ir senyviems pacientams. Kiti su pirmiau minėtomis kategorijomis nesusiję įspėjimai, pvz., įspėjimai, skirti pacientams, kuriems nustatyti krešėjimo sutrikimai, ir įspėjimai dėl vaisto vartojimo kartu su trombocitų agregaciją ir (arba) krešėjimą slopinančiais vaistais, buvo suderinti. Be to, į preparato informacinius dokumentus įtraukta informacija apie su vaisto doze susijusio toksinio poveikio valdymą ir apie tai, kaip elgtis, jei dėl kitų priežasčių pacientui skubiai prireiktų medicininės pagalbos.

Informacija apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais (4.5 skyrius) buvo suderinta, ją papildant informacija apie sąveiką su kitais vietiniais anestetikais, H2 antihistaminais, raminamaisiais, vaistais nuo ritmo sutrikimų, CYP1A2 inhibitoriais ir propranololiu.

CHMP sutarė dėl informacijos apie vaisingumą, nėštumą ir žindymo laikotarpį (4.6 skyrius) bendros formuluotės, kurioje pateikti duomenys pagrįsti ikiklinikiniais tyrimais. Klinikinių tyrimų duomenų apie žmonių vaisingumą ir žindančias moteris nepateikta.

Dėl suderintos 4.8 skyriaus informacijos apie nepageidaujamą poveikį CHMP sutarė įvertinęs visuotinės farmakologinio budrumo duomenų bazės ir literatūroje pateiktus duomenis, atsižvelgdamas į ankstesniuose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose įvertintus duomenis.

4.9 skyriuje, kuriame pateikta informacija apie perdozavimą, aprašytas dviejų rūšių perdozavimas – absoliutus ir santykinis perdozavimas. Dėl suderinto perdozavimo simptomų ir gydymo aprašymo buvo sutarta vadovaujantis EMA preparato charakteristikų santraukos rengimo gairėmis (2009 m.).

2 skyrius (kokybinė ir kiekybinė sudėtis), 3 skyrius (farmacinė forma), 4.7 skyrius (poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus), 5.1 skyrius (farmakodinaminės savybės), 5.2 skyrius (farmakokinetinės savybės), 6.1 skyrius (pagalbinių medžiagų sąrašas), 6.2 skyrius (nesuderinamumas), 6.3 skyrius (tinkamumo laikas), 6.4 skyrius (specialios laikymo sąlygos), 6.5 skyrius (talpyklės pobūdis ir jos turinys) ir 6.6 skyrius (specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir

vaistiniam preparatui ruošti) atnaujinti atsižvelgiant į atitinkamus suderintus su kokybe susijusius dokumentus 3 modulyje ir į naujausią QRD šabloną.

### **Ženkinimas ir pakuotės lapelis**

Vaistinio preparato ženkinimas buvo nuosekliai pakoreguotas, atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus, tačiau kai kurie skyriai buvo palikti užpildyti nacionaliniu lygmeniu. Pakuotės lapelis iš dalies pakeistas atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus. Be to, siekiant padaryti tekstą geriau suprantamą, padaryti nedideli redakcinio pobūdžio pakeitimai.

### **3 modulis – Kokybė**

Galutinis produktas – tai infekcinis tirpalas, kurio viename mililitre yra 30 mg veikliosios medžiagos mepivakaino hidrochlorido. Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Atnaujinti šie 3 modulio skyriai: veiklioji medžiaga, veikliosios medžiagos kontrolė, specifikacija, galutinis produktas, galutinės medžiagos aprašymas ir sudėtis, gamyba, gamybos proceso ir proceso kontrolės priemonių aprašymas, proceso patvirtinimas ir (arba) vertinimas, pagalbinių medžiagų kontrolė, galutinės medžiagos kontrolė, specifikacijos, analizės procedūros, talpyklės uždorio sistema ir stabilumas. Tai, kaip buvo suderinti šio preparato kokybės aspektai, yra priimtina ir tinkamai pagrįsta.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvaustė nustatytus Scandonest ir susijusių pavadinimų preparatų informacinių dokumentų skirtumus, susijusius su indikacijomis, dozavimu, kontraindikacijomis, specialiais įspėjimais ir atsargumo priemonėmis, taip pat kituose preparato charakteristikų santraukos skyriuose, ženklime ir pakuotės lapelyje nustatytus skirtumus;
- komitetas peržiūrėjo duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymą dėl preparato informacinių dokumentų suderinimo, įskaitant duomenis, nurodytus pateiktuose dokumentuose ir aptartus komitete įvykusios mokslinės diskusijos metu;
- be to, komitetas peržiūrėjo dokumentus, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymą dėl kokybės dokumentų (3 modulis) suderinimo;

CHMP rekomendavo keisti Scandonest ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženkinimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP padarė išvadą, kad, preparato informaciniuose dokumentuose padarius pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, Scandonest ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.