

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Mepivakaīns ir vidēji ilgas iedarbības vietējās anestēzijas līdzeklis, kas nomāc nervu impulsu pārvadi, samazinot nātrija (Na<sup>+</sup>) plūsmu nervu darbības potenciāla pastiprināšanās laikā. Scandonest satur 30 mg/ml mepivakaīna hidrohlorīda.

Mepivakaīnu pirmoreiz 1960. gadā apstiprināja ASV Pārtikas un zāļu pārvalde. ES Scandonest ir reģistrētas 22 dalībvalstīs nacionālo procedūru veidā un 5 dalībvalstīs (Zviedrijā, Somijā, Portugālē, Spānijā, Maltā) ar savstarpējās atzišanas procedūru (MRP).

Septodont 2017. gada 25. augustā visu reģistrācijas apliecību īpašnieku (RAĪ) vārdā iesniedza Eiropas Zāļu aģentūrai lūgumu uzsākt pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai saskaņotu valstu zāļu aprakstus, marķējuma tekstus, lietošanas instrukcijas un 3. moduli ar kvalitātes raksturojumu Scandonest un sinonīmisko nosaukumu zālēm (skat. CHMP atzinuma I pielikumu).

## CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Tālāk detalizēti ir aplūkotas tikai nozīmīgākās izmaiņas. Taču saskaņoti ir visi lietošanas instrukcijas punkti.

### 4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

RAĪ iesniedza zinātnisko publikāciju un pētījumu kopsavilkumu, atbalstot indikāciju "anestēzija zobārstniecības procedūrās". CHMP uzskatīja, ka iesniegtie pierādījumi ir pietiekami, lai pamatotu šādu indikāciju pieaugušiem un bērniem no 4 gadu vecuma (ar ķermeņa masu apm. 20 kg).

CHMP uzskata, ka gadījumos, kad vazokonstriktori ir kontrindicēti, ir pieejamas alternatīvas iespējas, piemēram, citi vietējās anestēzijas līdzekļi (prokaīns, bupivakaīns un lidokaīns), vispārējā anestēzija un dislāpekļa oksīds. CHMP norādīja, ka zinātniskajās publikācijās ir pierādījumi par mepivakaīna vazokonstriktīvām īpašībām, salīdzinot ar anestēzijas līdzekļiem no citām zāļu grupām, taču tas pats par sevi nevar noteikt indikāciju. Tāpēc CHMP ieteica norādi par mepivakaīna lietošanu gadījumā, ja vazokonstriktori ir kontrindicēti, pārcelt no zāļu apraksta 4.1. apakšpunkta uz 5.1. apakšpunktu (Farmakodinamiskās īpašības).

CHMP uzskata, ka iesniegtie dati, atbalstot indicēšanu podiatrijas procedūrās, nav pietiekami, lai varētu noteikt mepivakaīna efektivitāti lietošanai visās podiatrijas manipulācijās, un ieteica dzēst šo indikāciju. Šo ieteikumu pamato arī nekonsekvenca podologa profesijas atzišanas un profesionālo tiesību saskaņošanā visā ES.

Pārstrādātās terapeitiskās indikācijas zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā ir šādas:

*{(Piešķirtais) nosaukums un sinonīmiskie nosaukumi, stiprums, zāļu forma} ir vietējās anestēzijas līdzeklis, kas indicēts vietējai un vietējai reģionālai anestēzijai dentālajā ķirurģijā pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma (ar ķermeņa masu apm. 20 kg).*

### 4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

#### Devas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica saskaņot dozēšanas rekomendācijas, pamatojoties uz klīniskajos pētījumos pētītajām devām, ko atbalsta farmakodinamiskie un farmakokinētikas dati un kas atbilst starptautiskajām, Eiropas un valstu vadlīnijām.

Nosakot ieteicamo devu, jāņem vērā pacienta ķermeņa masa. Maksimālā ieteicamā deva ir 4,4 mg/kg ķermeņa masas, un absolūtā maksimālā ieteicamā deva ir 300 mg. Ja izmanto nomierinoši līdzekļus pacienta trauksmes mazināšanai, anestēzijas līdzeklis jālieto mazākā devā, jo, kombinējot centrālo nervu sistēmu (CNS) nomācošas zāles, pastāv paaugstināts nevēlamu blakusparādību risks. Šī informācija ir jāatspoguļo zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā ar norādi uz 4.5. apakšpunktu (Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi).

Ieteicamā deva bērniem – vidēji 0,75 mg (0,025 ml) mepivakaīna šķīduma uz 1 kg ķermeņa masas – ir noteikta atbilstoši pienākumu sadales procedūrai, ko EMA veica 2010. gadā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 par pediatrijā lietojamajām zālēm 45. pantu (AT/W/0002/pdWS/001). Injicējamais daudzums ir jānosaka pēc bērna vecuma un svara, kā arī procedūras apmēra.

Mepivakaīnu lielākoties aknās metabolizē mikrosomu enzīmi, un galvenais izvadīšanas ceļš ir nieru ekskrecija. Tāpēc nieru vai aknu slimību gadījumā var būtiski izmainīties mepivakaīna metabolisms un eliminācija. Novērotas arī ar vecumu saistītas farmakokinētiskās izmaiņas. Piesardzības apsvērumu dēļ un sakarā ar datu trūkumu par šo potenciāli mazaizsargāto populāciju ir jālieto viszemākā deva, kas nodrošina efektīvu anestēziju.

Ieteikumi par zemākām devām pacientiem ar pasliktinātu veselības stāvokli un esošām slimībām, piemēram, asinsvadu obliterāciju, arteriosklerozi vai diabēta izraisītiem nervu bojājumiem, nav pamatoti ar pietiekamiem datiem, un CHMP tos neapstiprina. Taču CHMP ir apstiprinājusi norādījumu par zāļu iespējamās akumulācijas risku, kas var izraisīt toksicitāti īpašās populācijās (gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem).

Attiecīgais apakšpunkts par mepivakaīna devām lietošanai podiatrijas procedūrās tiks izņemts, jo CHMP atbalstīja šīs indikācijas dzēšanu.

#### Lietošanas veids

Lietošanas metodes formulējumu saskaņoja ar standarta terminiem "infiltrēšana un perineirāla lietošana", ņemot vērā Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāta (EDQM) prasības. Zāļu aprakstā ir saglabāta informācija medicīniskajam personālam par to, kā injicēšanas laikā izvairīties no iekļuves asinsvados, un sniegti norādījumi par izvairīšos no injicēšanas iekaisušos vai inficētos audos. Ievadīšanas ātrumu 1 ml/min uzskata par ideālu, jo tas anestēzijas laikā vai pēc tās neizraisa audu bojājumus un nopietnas reakcijas nejaušas intravaskulāras injicēšanas gadījumā.

### **4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas**

Mepivakaīns ir kontrindicēts pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi paaugstināta jutība pret šīm zālēm, citiem amīdu anestēzijas līdzekļiem vai kādu no palīgvielām. Pamatojoties uz mepivakaīna pārvērtēšanu pienākumu sadales procedūrā, ko 2010. gadā veica saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. pantu, mepivakaīna lietošana ir kontrindicēta bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem (un ar ķermeņa masu zem 20 kg).

Vietējās anestēzijas līdzekļi kā kardiovaskulārās sistēmas supresori rada negatīvu inotropisku un hronotropisku ietekmi uz miokardu un izraisa perifēru vazodilatāciju. Tas var izraisīt hipotensiju un asinsrites kolapsu. Tāpēc mepivakaīns ir kontrindicēts pacientiem ar atrioventrikulāriem traucējumiem, kas nav kompensēti ar elektrokardiostimulatoru.

Ja vietējie anestēzijas līdzekļi asinīs ir augstā līmenī, tie var šķērsot hematoencefālo barjeru. Paaugstinoties zāļu koncentrācijai smadzenēs, tiek inhibēti uzbudinājuma ceļi un rodas CNS nomākums. Lai gan dentālajā praksē vietējās anestēzijas līdzekļiem, ko ievada terapeitiskās devās, nav mijiedarbības ar standarta pretepilepsijas zālēm, nekontrolētas epilepsijas pacientu gadījumā

situācija var būt citādāka. Tāpēc vietējās anestēzijas līdzekļus nedrīkst lietot pacientiem ar nepietiekami kontrolētiem krampjiem.

Tādēļ CHMP nolēma, ka zāļu informācijā jāiekļauj šādi formulētas kontrindikācijas:

- *Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (vai jebkādiem amīdu tipa vietējās anestēzijas līdzekļiem) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;*
- *bērni, kas jaunāki par 4 gadiem (ar ķermeņa masu zem apm. 20 kg);*
- *smagi atrioventrikulārās vadīšanas traucējumi, kas nav kompensēti ar elektrokardiostimulatoru;*
- *pacienti ar nepietiekami kontrolētu epilepsiju.*

### **Citi punkti**

Šādās piecās kategorijās ir sadalīts 4.4. apakšpunkts "Brīdinājumi": pacienti ar kardiovaskulāriem traucējumiem, aknu slimībām, nieru slimībām, epilepsiju un vecāka gadagājuma pacienti. Saskaņoja arī citus ar šīm kategorijām nesaistītus brīdinājumus, piemēram, par pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem un par ievadīšanu vienlaikus ar prettrombu zālēm/antikoagulantiem. Turklāt tika iekļauta informācija par to, kā kontrolēt ar devu saistītu toksicitāti un citas akūtas ārkārtas situācijas.

Mijiedarbība ar citām zālēm (4.5. apakšpunkts) ir apkopota informācijā par savstarpēji papildinošu mijiedarbību ar citiem vietējās anestēzijas līdzekļiem, H2 antihistamīna līdzekļiem, nomierinošiem līdzekļiem, pretaritmijas zālēm, CYP1A2 inhibitoriem un propranololu.

CHMP vienojās par kopēju formulējumu informācijai par fertilitāti, grūtniecību un barošanu ar krūti (4.6. apakšpunkts), norādot datus no preklīniskajiem pētījumiem. Nav pieejami klīniskie dati par cilvēku fertilitāti un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Izvērtējot datus no globālās farmakovigilances datubāzes un zinātniskajām publikācijām, kā arī ņemot vērā iepriekšējos periodiski atjaunojamais drošuma ziņojumos (PADZ) izvērtētos datus, CHMP ir vienojusies par saskaņotu versiju 4.8. apakšpunktam par nevēlamām blakusparādībām.

Par pārdozēšanu 4.9. apakšpunktā ir aprakstīti divi dažādi pārdozēšanas veidi – absolūtā un relatīvā pārdozēšana. Simptomu un pārdozēšanas ārstēšanas apraksts ir saskaņots atbilstoši EMA Vadlīnijām par zāļu aprakstiem (2009).

2. punkts (Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs), 3. punkts (Zāļu forma), 4.7. apakšpunkts (Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus), 5.1. apakšpunkts (Farmakodinamiskās īpašības), 5.2. apakšpunkts (Farmakokinētiskās īpašības), 6.1. apakšpunkts (Palīgvielu saraksts), 6.2. apakšpunkts (Nesaderība), 6.3. apakšpunkts (Uzglabāšanas laiks), 6.4. apakšpunkts (Īpaši uzglabāšanas nosacījumi) 6.5. apakšpunkts (Iepakojuma veids un saturs) un 6.6. apakšpunkts (Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos) ir atjaunināti saskaņā ar attiecīgo saskaņoto Kvalitātes dokumentāciju 3. modulī un jaunāko QRD veidni.

### **Marķējuma teksts un lietošanas instrukcija**

Zāļu aprakstā ieviestās izmaiņas konsekventi tika ieviestas marķējumā, bet dažus punktus aizpilda valsts līmenī. Lietošanas instrukciju izmainīja atbilstoši zāļu apraksta izmaiņām. Turklāt ieviesa nelielas redakcionālas izmaiņas lasāmības uzlabošanai.

### 3. modulis – Kvalitāte

Gatavās zāles ir šķīdums injekcijām, kas satur 30 mg/ml mepivakaīna hidrohlorīda kā aktīvo vielu. Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām. Ir atjauninātas šādas 3. moduļa sadaļas: Aktīvā viela, Aktīvās vielas kontrole, Raksturojums, Gatavās zāles, Gatavās vielas apraksts un sastāvs, Ražošana, Ražošanas procesa un procesa kontroles apraksts, Procesu validācija un/vai novērtējums, Palīgvielu kontrole, Gatavās vielas kontrole, Specifikācijas, Analītiskās procedūras, Iepakojums un tā noslēgšanas sistēma un Stabilitāte. Zāļu kvalitātes aspektu saskaņošanu uzskata par pieņemamu un pietiekami pamatotu.

#### CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja izskatīja pārvērtēšanas prasību;
- komiteja izvērtēja konstatētās atšķirības Scandonest un sinonīmisko nosaukumu zāļu indikācijās, devās, kontrindikācijās, informācijā par īpašiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kā arī citos zāļu apraksta apakšpunktos, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā;
- komiteja izskatīja datus, ko RAĪ iesniedza, lai pamatotu ierosināto zāļu informācijas saskaņošanu, tostarp, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas komitejā;
- turklāt komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentāciju, kas pamatoja ierosināto saskaņoto Kvalitātes dokumentāciju (3. modulis);

CHMP ieteica grozīt nosacījumu reģistrācijas apliecībām, kuru zāļu apraksti, marķējums un lietošanas instrukcijas ir iekļauti Scandonest un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) III pielikumā;

CHMP secināja, ka Scandonest un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā veic iepriekš minētās izmaiņas.