

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Mepivakaín je lokálne anestetikum so strednodobým účinkom, ktoré inhibuje vedenie nervových impulzov prostredníctvom zníženia toku sodíka (Na⁺) počas šírenia nervového akčného potenciálu. Liek Scandonest obsahuje 30 mg mepivakaín hydrochloridu/ml.

Mepivakaín bol prvýkrát povolený americkým Úradom pre potraviny a lieky v roku 1960. V EÚ je liek Scandonest povolený v 22 členských štátoch prostredníctvom vnútroštátnych postupov a v 5 členských štátoch (Švédsko, Fínsko, Portugalsko, Španielsko a Malta) prostredníctvom postupu vzájomného uznávania (MRP).

Dňa 25. augusta 2017 spoločnosť Septodont v mene všetkých držiteľov povolenia na uvedenie na trh postúpila vec Európskej agentúre pre lieky podľa článku 30 smernice 2001/83/ES s cieľom harmonizovať vnútroštátny súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu, písomnú informáciu pre používateľa a modul kvality 3 pre lieky Scandonest a súvisiace názvy (pozri prílohu I k stanovisku výboru CHMP).

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Ďalej sa podrobne opisujú len navýznamnejšie zmeny. Harmonizované však boli všetky časti informácií o lieku.

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil zhrnutie literatúry a štúdie na podporu indikácie „anestézia pri dentálnych zákrokoch“. Výbor CHMP považoval predložené dôkazy za adekvátne na podporu indikácie u dospelých a detí od štyroch rokov (s telesnou hmotnosťou približne 20 kg).

Výbor CHMP dospel k názoru, že v prípade kontraindikácie vazokonstriktorov sú k dispozícii alternatívne možnosti, ako sú iné lokálne anestetiká (prokaín, bupivakaín a lidokaín), celková anestézia a oxid dusný. Výbor CHMP uviedol, že v literatúre sú k dispozícii dôkazy, že mepivakaín má v porovnaní s anestetikami z iných farmaceutických skupín vazokonstriktčné vlastnosti, čo však nemôže byť samé osebe indikáciou. Výbor CHMP preto odporučil presunúť informáciu týkajúcu sa použitia mepivakaínu, ak je vazokonstriktor kontraindikovaný, z časti 4.1 do časti 5.1 (farmakodynamické vlastnosti) súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Výbor CHMP usudzuje, že údaje predložené na podporu indikácie pedikérskych postupov nie sú adekvátne na stanovenie účinnosti použitia mepivakaínu pre všetky pedikérске použitia a odporučil vypustiť túto indikáciu. Toto odporúčanie je takisto podporené nekonzistentnosťou uznania a profesionálnymi právami pedikérскеj profesie v celej EÚ.

Revidované terapeutické indikácie v časti 4.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku sú tieto:

{ (Vymyslený) názov a súvisiace názvy, sila, lieková forma } je lokálne anestetikum indikované na lokálnu a lokoregionálnu anestéziu v dentálnej chirurgii u dospelých, dospievajúcich a detí starších ako štyri roky (s telesnou hmotnosťou približne 20 kg).

Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil harmonizované odporúčania pre dávkovanie na základe dávok skúmaných v klinických skúšaníach, sú podporené farmakodynamickými a farmakokinetickými údajmi a sú v súlade s medzinárodnými, európskymi a vnútroštátnymi usmerneniami.

V prípade odporúčaných dávok je potrebné vziať do úvahy telesnú hmotnosť pacienta. Maximálna odporúčaná dávka je 4,4 mg/kg telesnej hmotnosti a absolútna maximálna odporúčaná dávka je 300 mg. Ak sa na zmiernenie úzkosti pacienta použijú sedatíva, majú sa použiť nižšie dávky anestetika, pretože keď sa kombinujú depresanty centrálneho nervového systému (CNS), existuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov. Táto informácia má byť uvedená v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku s odkazom na časť 4.5 (Liekové interakcie).

Odporúčané dávkovanie u detí v priemere 0,75 mg (0,025 ml) roztoku mepivakaínu na kg telesnej hmotnosti zodpovedá postupu rozdelenia práce, ktorý viedla agentúra EMA v roku 2010 v súlade s článkom 45 nariadenia č. 1901/2006 o liekoch na pediatrické použitie (AT/W/0002/pdWS/001). Množstvo, ktoré sa má podať v injekcii, sa má určiť v závislosti od veku a hmotnosti dieťaťa, ako aj v závislosti od rozsahu operácie.

Mepivakaín sa väčšinou metabolizuje v pečeni mikrozomálnymi enzýmami a hlavnou cestou vylučovania sú obličky. Metabolizmus a eliminácia mepivakaínu sa preto môžu výrazne zmeniť, pokiaľ pacient trpí ochorením pečene alebo obličiek. Farmakokinetické zmeny sa pozorujú aj s pribúdajúcim vekom. V rámci preventívneho opatrenia a vzhľadom na nedostatočné údaje o tejto potenciálne zraniteľnejšej populácii sa má použiť najnižšia dávka vedúca k účinnej anestézii.

Odporúčania týkajúce sa nižších dávok pre pacientov s horším zdravotným stavom a existujúcimi ochoreniami, ako sú obliterácie ciev, artérioskleróza alebo poškodenie nervov súvisiace s cukrovkou, nie sú podporené dostatočnými údajmi a nie sú schválené výborom CHMP. Výbor CHMP však schválil tvrdenie týkajúce sa rizika možného hromadenia lieku, ktoré vedie k toxicite v špeciálnych populáciách (starsie osoby a pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene).

Príslušná časť týkajúca sa dávkovania na použitie mepivakaínu pri pedikérskych postupoch bude odstránená, keďže výbor CHMP podporil vymazanie tejto indikácie.

Spôsob podávania

Znenie pre metódu použitia sa harmonizovalo podľa štandardných výrazov „infiltrácia a perineurálne použitie“, pričom sa vzali do úvahy požiadavky EDQM (Európskeho riaditeľstva pre kvalitu liekov a zdravotnú starostlivosť). Informácie pre zdravotnícky personál o tom, ako zabrániť penetrácii do krvných ciev počas podávania injekcie, ako aj pokyny na zabránenie podávania injekcií do zapálených alebo infikovaných tkanív, sa v súhrne charakteristických vlastností lieku zachovali. Rýchlosť podávania 1 ml/min. sa považuje za ideálnu, pretože pri tejto rýchlosti sa tkanivo počas anestézie ani po nej nepoškodí a v prípade náhodnej intravaskulárnej injekcie nespôsobuje žiadnu závažnú reakciu.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Mepivakaín je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú v anamnéze precitlivosť na liek, na akékoľvek iné amidové anestetiká alebo na niektorú z pomocných látok. Preskúmanie mepivakaínu počas postupu rozdelenia práce v súlade s článkom 45 nariadenia č. 1901/2006 v roku 2010 viedlo k záveru, že použitie mepivakanínu je kontraindikované u detí mladších ako štyri roky (s telesnou hmotnosťou nižšou ako 20 kg).

Lokálne anestetiká ako kardiovaskulárne depresanty majú negatívny inotropický a chronotropický účinok na myokard a spôsobujú periférnu vazodilatáciu. To môže viesť k hypotenzii a kolapsu krvného obehu. Mepivakaín je preto kontraindikovaný u pacientov s atrioventrikulárnymi poruchami, ktoré nie sú kompenzované kardiosťimulátorom.

Ak sú lokálne anestetiká prítomné v krvi vo vysokej hladine, prenikajú cez krvno-mozgovú bariéru. Vzhľadom na to, že koncentrácia lieku v mozgu sa zvyšuje, excitačné dráhy sú inhibované a nastáva

útlm CNS. Hoci lokálne anestetiká podávané v terapeutických dávkach nevytvárajú pri dentálnych zákrokoch interakcie so štandardnými antiepileptikami, situácia u pacientov s nekontrolovanou epilepsiou môže byť odlišná. Teda lokálne anestetiká sa nemajú používať v prípade pacientov s epilepsiou, u ktorých nie sú záchvaty dostatočne kontrolované.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že majú byť zahrnuté ďalej uvedené kontraindikácie:

- *precitlivosť na liečivo (alebo na akékoľvek lokálne anestetikum amidového typu) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,*
- *deti mladšie ako štyri roky (s telesnou hmotnosťou približne 20 kg),*
- *závažné poruchy atrioventrikulárnej vodivosti, ktoré nie sú kompenzované kardiostimulátorom,*
- *pacient s nedostatočne kontrolovanou epilepsiou.*

Ďalšie časti

V časti 4.4 sa upozornenia usporiadali nanovo do piatich kategórií: pacienti s kardiovaskulárnymi poruchami, ochorenie pečene, ochorenie obličiek, pacienti s epilepsiou a starší pacienti. Harmonizovali sa aj ďalšie upozornenia, ktoré nesúvisia s uvedenými kategóriami, napríklad pre pacientov s poruchou koagulácie a súbežné podávanie protidoštičkových/antikoagulačných liekov. Okrem toho boli zahrnuté informácie o liečbe toxicity súvisiacej s dávkou a iných akútnych stavoch.

Liekové interakcie (časť 4.5) sú zhrnuté v ďalších interakciách s inými lokálnymi anestetikami, H2 antihistaminikami, sedatívami, antiarytmikami, inhibítormi CYP1A2 a propranololom.

Výbor CHMP súhlasil so spoločným znením týkajúcim sa fertility, gravidity a laktácie (časť 4.6) s údajmi podporenými predklinickými štúdiami. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate ani o dojčiacich matkách.

Po posúdení údajov z globálnej farmakovigilančnej databázy a literatúry a v súlade s údajmi posúdenými v predchádzajúcich periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) výbor CHMP schválil harmonizovanú verziu časti 4.8 o nežiaducich udalostiach.

V časti 4.9 o predávkovaní sú opísané dva rôzne druhy: absolútne a relatívne predávkovanie. Harmonizovaný opis príznakov a liečba predávkovania boli schválené v súlade s usmernením agentúry EMA pre súhrn charakteristických vlastností lieku (2009).

Časť 2 (kvalitatívne a kvantitatívne zloženie), časť 3 (lieková forma), časť 4.7 (ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje), časť 5.1 (farmakodynamické vlastnosti), časť 5.2 (farmakokinetické vlastnosti), časť 6.1 (zoznam pomocných látok), časť 6.2 (inkompatibility), časť 6.3 (čas použiteľnosti), časť 6.4 (špeciálne upozornenia na uchovávanie), časť 6.5 (druh obalu a obsah balenia) a časť 6.6 (špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom) sa aktualizovali v súlade s príslušnou harmonizovanou dokumentáciou o kvalite uvedenej v module 3 a v súlade s najnovšou šablónou QRD.

Označenie obalu a písomná informácia pre používateľa

Zmeny vykonané v súhrne charakteristických vlastností lieku sa konzistentne premietli aj v označení obalu, avšak niektoré časti sa ponechali na doplnenie na vnútroštátnej úrovni. Písomná informácia pre používateľa sa zmenila v súlade so zmenami vykonanými v súhrne charakteristických vlastností lieku. Okrem toho sa vykonali menšie redakčné zmeny na zlepšenie čitateľnosti.

Modul 3 - Kvalita

Finálny liek je vo forme injekčného roztoku obsahujúceho 30 mg/ml mepivakaín hydrochloridu ako liečiva. Ďalšími zložkami sú chlorid sodný, hydroxid sodný a voda na injekciu. Aktualizované časti modulu 3 sú tieto: Liečivo, Kontrola liečiva, Špecifikácia, Finálny liek, Opis a zloženie finálnej látky, Výroba, Opis výrobného procesu a kontroly procesu, Validácia a/alebo hodnotenie procesu, Kontrola pomocných látok, Kontrola finálnej látky, Špecifikácie, Analytické postupy, Systém uzáveru kontajnera a Stabilita. Harmonizácia aspektov kvality tohto lieku sa považuje za prijateľnú a primerane odôvodnenú.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie zistené rozdiely v prípade lieku Scandonest a súvisiace názvy, pokiaľ ide o indikácie, dávkovanie, kontraindikácie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, ako aj ostatné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa,
- výbor preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhovanej harmonizácie informácií o lieku vrátane predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,
- výbor okrem toho preskúmal dokumentáciu, ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhovanej harmonizovanej dokumentácie o kvalite (modul 3),

výbor CHMP odporučil zmenu podmienok povolení na uvedenie lieku Scandonest a súvisiace názvy (pozri prílohu I) na trh, pričom súhrny charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomné informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III.

Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Scandonest a súvisiace názvy je naďalej priaznivý pod podmienkou vykonania schválených zmien v informáciách o lieku.