

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Mepivakain är ett lokalbedövningsmedel med medellång verkan som hämmar fortledningen av nervimpulser genom att minska flödet av natrium (Na<sup>+</sup>) under spridningen av nervens aktionspotential. Scandonest innehåller 30 mg/ml mepivakainhydroklorid.

Mepivakain godkändes första gången 1960 av den amerikanska myndigheten Food and Drug Administration. I EU är Scandonest godkänt i 22 medlemsstater genom nationella förfaranden, och i 5 medlemsstater (Sverige, Finland, Portugal, Spanien och Malta) genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Den 25 augusti 2017 lämnade Septodont in en anmälan till Europeiska läkemedelsmyndigheten, på uppdrag av alla innehavare av godkännande för försäljning, om hänskjutning i enlighet med artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att harmonisera den nationella produktresumén, märkningen, bipacksedeln och kvalitetsmodul 3 till läkemedlen Scandonest och associerade namn (se bilaga I till CHMP:s yttrande).

## Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Endast de största ändringarna har diskuterats ingående nedan. Alla avsnitt i produktinformationen har dock harmoniserats.

### Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Innehavaren av godkännande för försäljning har tillhandahållit en sammanfattning av litteraturen och studier för att stödja indikationen "anestesi vid dentala ingrepp". CHMP ansåg att de inlämnade bevisen var tillräckliga för att stödja indikationen hos vuxna och barn från 4 år (ca 20 kg kroppsvikt).

CHMP anser att det finns alternativa möjligheter vid kontraindikationen vasokonstriktion, t.ex. andra lokalbedövningsmedel (prokain, bupivakain och lidokain), narkos och kväveoxid. CHMP noterade beläggen i litteraturen för att mepivakain ger en vasokonstriktion som är jämförbar med bedövningsmedel från andra läkemedelsgrupper; detta kan dock inte utgöra en indikation i sig. Därför rekommenderade CHMP att förklaringen om mepivakains användning när vasokonstriktor har kontraindicerats bör flyttas från avsnitt 4.1 till avsnitt 5.1 (farmakodynamiska egenskaper) i produktresumén.

CHMP finner att de uppgifter som lämnats in till stöd för indikationen fotvårdsförfaranden inte är tillräckliga för att effekten av mepivakains användning vid alla fotvårdstillämpningar ska fastställas, och rekommenderade att denna indikation stryks. Denna rekommendation stöds också av inkonsekvenserna i fotvårdsyrkets erkännande och yrkesmässiga rättigheter runt om i EU.

De ändrade behandlingsindikationerna i avsnitt 4.1 i produktresumén är följande:

*{ (Läkemedlets) namn och associerade namn, styrka läkemedelsform } är ett lokalbedövningsmedel avsett för lokal och lokalregional anestesi vid tandkirurgi hos vuxna, ungdomar och barn över 4 års ålder (cirka 20 kg kroppsvikt).*

### Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog harmoniserade doseringsrekommendationer utifrån de doser som studerades i kliniska prövningar och som stöds av farmakodynamiska och farmakokinetiska data och följer internationella, europeiska och nationella riktlinjer.

För de rekommenderade doserna måste hänsyn tas till patientens kroppsvikt. Rekommenderad maximal dos är 4,4 mg/kg kroppsvikt med en absolut maximal rekommenderad dos på 300 mg. Om sedativa används för att minska patientens oro/ångest ska lägre doser användas av bedövningsmedlet. Detta eftersom risken för biverkningar ökar när centraldepressiva medel kombineras. Denna information ska återges i produktresuméns avsnitt 4.2 med en korshänvisning till avsnitt 4.5 (Interaktioner med andra läkemedel).

Den rekommenderade doseringen för barn på i genomsnitt 0,75 mg (0,025 ml) mepivakainlösning per kg kroppsvikt överensstämmer med det förfarande för arbetsdelning som leddes av EMA under 2010 i enlighet med artikel 45 i förordning nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrik användning (AT/W/0002/pdWS/001). Mängden för injektion ska bedömas utifrån barnets vikt och ålder och med hänsyn till ingreppets storlek.

Mepivakain metaboliseras till största delen i levern av mikrosomala enzymer och den huvudsakliga utsöndringsvägen är via njurarna. Metabolism och eliminering av mepivakain kan därför ändras signifikant om patienten har lever- eller njursjukdomar. Farmakokinetiska förändringar ses även i samband med åldrande. Som försiktighetsåtgärd och eftersom uppgifter saknas för denna potentiellt känsligare population ska den lägsta dos som leder till effektiv anestesi användas.

Rekommendationerna om lägre doser för patienter med sämre hälsa och befintliga tillstånd såsom oblitererande kärlsjukdomar, arterioskleros eller diabetesrelaterad nervskada stöds inte av tillräckliga data och godkänns inte av CHMP. Påståendet om risken för en möjlig ackumulering av produkten som leder till toxicitet hos särskilda populationer (äldre patienter och patienter med nedsatt njur- och leverfunktion) har dock godkänts av CHMP.

Det relevanta doseringsavsnittet för användning av mepivakain vid fotvårdsförfaranden kommer att tas bort eftersom CHMP gav sitt stöd till att stryka denna indikation.

#### Administreringsätt

Ordalydelsen avseende användningssätt harmoniserades till den vanliga benämningen "infiltration och perineural användning" där hänsyn togs till kraven från Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård (EDQM). Information till hälso- och sjukvårdspersonalen om hur man undviker att punktera blodkärl vid injektionen samt anvisningar om hur man undviker att injicera i inflammerade eller infekterade vävnader behålls i produktresumén. Hastigheten 1 ml/min anses vara den bästa eftersom den inte ger någon vävnadsskada under eller efter anestesi och ingen allvarlig reaktion vid oavsiktlig intravaskulär injektion.

### **Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer**

Mepivakain är kontraindicerat hos patienter med en anamnes med överkänslighet mot produkten, mot några andra bedövningsmedel av amidtyp eller mot något hjälpämne. Till följd av granskningen av mepivakain under ett förfarande för arbetsdelning i enlighet med artikel 45 i förordning nr 1901/2006 under 2010 har användningen av mepivakain kontraindicerats hos barn under 4 år (och under 20 kg kroppsvikt).

Lokalbedövningsmedel såsom kardiovaskulära sedativa har en negativ inotrop och kronotrop effekt på hjärtmuskeln och ger perifer vasodilation. Detta kan leda till hypotoni och cirkulationskollaps. Mepivakain är därför kontraindicerat hos patienter med atrioventrikulära störningar som inte kompenseras av en pacemaker.

När lokalbedövningsmedel finns i höga halter i blodet passerar de blod-hjärnbarriären. I takt med att läkemedelskoncentrationen i hjärnan stiger hämmas de excitatoriska banorna med CNS-depression

som följd. Även om lokalbedövningsmedel som tillförs i terapeutiska doser vid dentala förfaranden inte interagerar med standardläkemedel mot epilepsi kan situationen vara annorlunda för patienter med okontrollerad epilepsi. Lokalbedövningsmedel bör därför inte ges till epileptiska patienter vars anfall kontrolleras dåligt.

CHMP beslutade därför att lägga till kontraindikationer enligt följande sammanfattning:

- *Överkänslighet mot den aktiva substansen (eller något lokalbedövningsmedel av amidtyp) eller mot något hjälpämne som listas i avsnitt 6.1.*
- *Barn under 4 år (ca 20 kg kroppsvikt).*
- *Svåra störningar av atrioventrikulär överledning som inte kompenseras av pacemaker.*
- *Dåligt kontrollerad epilepsi.*

### **Andra avsnitt**

I avsnitt 4.4 har varningarna omordnats i fem kategorier: patienter med kardiovaskulära störningar, leversjukdom, njursjukdom, epileptiska patienter och äldre patienter. Andra varningar som inte berör ovanstående kategorier harmoniserades, till exempel patienter med koagulationsstörningar och samtidig administrering av trombocyttaggregationshämmande/koagulationshämmande läkemedel. Dessutom har information om hanteringen av dosrelaterad toxicitet och andra akutsituationer lagts till.

Interaktioner med andra läkemedel (avsnitt 4.5) har sammanfattats i additiva interaktioner med andra lokalbedövningsmedel, H2-antihistaminer, sedativa, antiarytmika, CYP1A2-hämmare och propranolol.

CHMP enades om en gemensam ordalydelse avseende fertilitet, graviditet och amning (avsnitt 4.6) med data som stöds från prekliniska studier. Inga kliniska data om fertilitet och ammande mödrar finns tillgängliga för människa.

CHMP har redan avtalat en harmoniserad version av avsnitt 4.8 om biverkningar efter att ha bedömt data från den globala farmakovigilansdatabasen och litteraturen och i överensstämmelse med data som bedömts i tidigare periodiska säkerhetsrapporter (PSUR).

I avsnitt 4.9 om överdosering beskrivs två olika typer: absolut och relativ överdosering. En harmoniserad beskrivning av symtomen och hanteringen av överdoser har avtalats i enlighet med EMA:s riktlinje för produktresuméer (2009).

Avsnitt 2 (Kvalitativ och kvantitativ sammansättning), 3 (Läkemedelsform), 4.7 (Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner), 5.1 (Farmakodynamiska egenskaper), 5.2 (Farmakokinetiska egenskaper), 6.1 (Förteckning över hjälpämnena), 6.2 (Inkompatibiliteter), 6.3 (Hållbarhet), 6.4 (Särskilda förvaringsanvisningar), 6.5 (Förpackningstyp och innehåll) och 6.6 (Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering) har uppdaterats i linje med respektive harmoniserad dokumentation om kvalitet i modul 3 och i överensstämmelse med den senaste mallen för kvalitetsgranskning av dokument (QRD-mallen).

### **Märkning och bipacksedel**

Ändringar som infördes i produktresumén återgavs genomgående i märkningen, men vissa avsnitt lämnades orörda för nationell anpassning. Bipacksedeln ändrades i enlighet med de föreslagna ändringarna av produktresumén. Dessutom infördes mindre redaktionella ändringar för att förbättra läsbarheten.

### **Modul 3 - Kvalitet**

Slutprodukten finns i form av en injektionsvätska, lösning som innehåller 30 mg/ml mepivakainhydroklorid som aktiv substans. Andra innehållsämnen är natriumklorid, natriumhydroxid och vatten för injektion. De uppdaterade avsnitten i modul 3-avsnitten är följande: Aktiv substans, Kontroll av aktiv substans, Specifikation, Slutprodukt, Beskrivning och sammansättning av den färdiga substansen, Tillverkning, Beskrivning av tillverkningsprocess och processkontroller, Processvalidering och/eller -utvärdering, Kontroll av hjälpämnen, Kontroll av färdig substans, Specifikationer, Analytiska förfaranden, Förslutningssystem för behållare och Stabilitet. Harmoniseringen av kvalitetsaspekterna av denna produkt anses vara godtagbar och tillräckligt motiverad.

### **Skäl till CHMP:s yttrande**

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Scandonest och associerade namn vad gäller indikationer, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, samt de återstående avsnitten av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Kommittén har granskat de uppgifter som lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen, bland annat baserat på den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.
- Dessutom har kommittén granskat den dokumentation som lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniserade dokumentationen om kvalitet (modul 3).

CHMP rekommenderade ändring av villkoren för godkännandena för försäljning, för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Scandonest och associerade namn (se bilaga I).

CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Scandonest och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de avtalade ändringarna görs i produktinformationen.