

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Mepivakaiini on vaikutukseltaan keskipitkä paikallispuudute, joka estää hermoimpulssien johtumisen vähentämällä natriumvirtaa (Na⁺) hermon toimintapotentiaalin etenemisen aikana. Scandonest sisältää mepivakaiinihydrokloridia 30 mg/ml.

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (Food and Drug Administration) hyväksyi mepivakaiinin ensimmäisen kerran vuonna 1960. Scandonest on saanut EU:ssa myyntiluvan 22 jäsenvaltiossa kansallisten menettelyjen kautta ja viidessä jäsenvaltiossa (Ruotsi, Suomi, Portugali, Espanja ja Malta) tunnustamismenettelyn kautta.

Septodontille esitettiin 25. päivänä elokuuta 2017 kaikkien myyntiluvan haltijoiden puolesta Euroopan lääkevirastolta direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn aloittamista, jotta yhtenäistettäisiin Scandonestin ja vastaavien muilla kauppanimillä tunnettujen lääkevalmisteiden kansalliset valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat, pakkausselosteet ja laatumoduuli 3 (katso lääkevalmistekomitean lausunnon liite I).

Tiivistelmä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tieteellisestä arvioinnista

Jäljempänä on käsitelty tarkemmin vain tärkeimpiä muutoksia. Kaikki valmistetietojen osat on kuitenkin yhtenäistetty.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Myyntiluvan haltija on toimittanut tiivistelmän kirjallisuudesta ja tutkimuksista tukemaan käyttöaihetta ”anestesia hammastoimenpiteissä”. Lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitetut todisteet riittävät tukemaan käyttöaihetta aikuisilla sekä 4-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla (paino n. 20 kg).

Lääkevalmistekomitea katsoo, että jos vasokonstriktorin käyttö on vasta-aiheista, sille on vaihtoehtoja, kuten muita paikallispuudutteita (prokaiini, bupivakaiini ja lidokaiini), yleisanestesia ja dityppioksidi. Lääkevalmistekomitea totesi, että kirjallisuudessa on näyttöä siitä, että mepivakaiinilla on vasokonstriktiivisia ominaisuuksia muiden lääkeryhmien puudutteisiin verrattuna, mutta se ei itsessään voi olla käyttöaihe. Sen vuoksi lääkevalmistekomitea ehdotti, että toteamus mepivakaiinin käytöstä vasokonstriktorin ollessa vasta-aiheinen olisi siirrettävä valmisteyhteenvedon kohdasta 4.1 kohtaan 5.1 (farmakodynamiikka).

Lääkevalmistekomitea katsoo, että tiedot, jotka on toimitettu jalkojenhoitotoimenpiteiden käyttöaiheen tueksi, eivät riitä osoittamaan mepivakaiinin käytön tehoa kaikissa jalkojenhoitomenetelmissä, ja suosittelee siksi tämän käyttöaiheen poistamista. Suositusta tukee myös jalkojenhoitajien tunnustamisen ja ammattioikeuksien epäyhtenäisyys EU:ssa.

Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1 esitetyt tarkistettut käyttöaiheet ovat seuraavat:

{(Kauppa)nimi ja muut kauppanimet, lääkemuodon vahvuus} on paikallispuudute, joka on tarkoitettu paikalliseen ja alueelliseen puudutukseen hammaskirurgiassa aikuisille, nuorille ja yli 4-vuotiaille lapsille (paino n. 20 kg).

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Annostus

Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistettyjä annostussuosituksia, jotka perustuvat kliinisissä tutkimuksissa tutkittuihin annoksiin ja joita farmakodynaamiset ja farmakokineettiset tiedot tukevat. Lisäksi ne ovat kansainvälisten, eurooppalaisten ja kansallisten ohjeiden mukaisia.

Suositteluisissa annoksissa on otettava huomioon potilaan paino. Suurin suositeltu annos on 4,4 mg painokiloa kohti ja ehdottomasti suurin suositeltu annos on 300 mg. Jos potilaan ahdistuksen vähentämiseen käytetään rauhoittavia lääkkeitä, puudutetta on käytettävä pienempiä annoksia, sillä haittavaikutusten vaara on suurempi, kun keskushermostoa lamaavia aineita yhdistetään. Tämä tieto olisi otettava esiin valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 viittaamalla kohtaan 4.5 (Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa).

Lasten keskimääräinen suositusannos 0,75 mg (0,025 ml) mepivakaiiniliuosta painokiloa kohti on yhdenmukainen lääkeviraston vuonna 2010 johtaman lastenlääkeasetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklan mukaisen työnjakomenettelyn (AT/W/0002/pdWS/001) kanssa. Injektoitava määrä on määritettävä lapsen iän ja painon sekä toimenpiteen laajuuden perusteella.

Mepivakaiini metaboloituu suurelta osin maksassa mikrosomaalisten entsyymien avulla ja poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Tästä johtuen maksa- tai munuaissairaudet voivat muuttaa mepivakaiinin metaboloitumista ja eliminointumista merkitsevästi. Farmakokineettisiä muutoksia havaitaan myös ikääntymisen yhteydessä. Varotoimenpiteenä ja koska tästä mahdollisesti haavoittuvassa asemassa olevasta väestöosasta ei ole tietoja, on käytettävä pienintä annosta, joka antaa tehokkaan puudutuksen.

Suosituksia pienemmistä annoksista potilaille, joilla on huonompi terveys ja sairauksia entuudestaan (kuten verisuonten tukkeumia, valtimonkovettumistauti tai diabetekseen liittyviä hermovaurioita), ei ole tuettu riittävillä tiedoilla, eikä lääkevalmistekomitea ole niitä vahvistanut. Lääkevalmistekomitea on kuitenkin vahvistanut lausunnon, joka koskee erityisillä väestöryhmillä valmisteen mahdollista kertymisriskiä, joka johtaa myrkyllisyyteen (vanhukset ja munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat).

Mepivakaiinin käyttöä jalkojenhoitotoimenpiteissä koskeva annostuskohta poistetaan, koska lääkevalmistekomitea tuki kyseisen käyttöaiheen poistamista.

Antotapa

Käyttötavan sanamuoto yhtenäistettiin vakiokäsitteisiin ”infiltraatio- ja johtopuudutus” ottaen huomioon lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalaisen laatutyöelimen (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) suositukset. Valmisteyhteenvedossa säilytetään lääketieteelliselle henkilöstölle annetut tiedot siitä, miten vältetään suonensisäinen injektio, ja ohjeet siitä, miten vältetään injektiot tulehtuneisiin tai infektoituneisiin kudoksiin. Antonopeutta 1 ml/min pidetään parhaana, sillä se ei aiheuta kudonvaurioita puudutuksen aikana tai sen jälkeen ja sillä vältetään mahdolliset vakavat reaktiot, jotka johtuvat vahingossa annetusta suonensisäisestä injektioista.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Mepivakaiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on aiemmin ollut yliherkkyyttä valmisteelle, muille amidityyppisille puudutteille tai apuaineille. Asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklan mukaisen työnjakomenettelyn aikana vuonna 2010 mepivakaiinista tehdyn arvioinnin tulos oli, että mepivakaiinin käyttö on vasta-aiheinen alle 4-vuotiailla (ja alle 20 kg:n painoisissa) lapsilla.

Sydäntä ja verisuonia lamaavat paikallispuudutteet aiheuttavat negatiivisen inotrooppisen ja kronotrooppisen vaikutuksen sydänlihakseen ja laajentavat ääreisverisuonia. Tämä voi johtaa hypotensioon ja verenkierron romahtamiseen. Sen vuoksi mepivakaiini on vasta-aiheinen potilaissa, joilla on eteis-kammiohäiriöitä, joita ei ole korjattu tahdistimella.

Jos paikallispuudutteen määrä veressä on suuri, se läpäisee veri-aivoesteet. Kun lääkkeen pitoisuus aivoissa kasvaa, eksitatoriset välilyöt estetään ja keskushermosto lamaantuu. Vaikka hammashoidossa

terapeuttisina annoksina käytetyillä paikallispuudutteilla ei ole yhteisvaikutusta tavallisten epilepsialääkkeiden kanssa, tilanne voi olla toinen potilailla, joilla on kontrolloimaton epilepsia. Tämän vuoksi paikallispuudutteita ei saa käyttää epilepsiaa sairastavilla potilailla, joiden kohtaukset ovat heikosti hallinnassa.

Siksi lääkevalmistekomitea päätti lisätä seuraavat vasta-aiheet:

- *Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (tai mille tahansa amidityyppiselle paikallispuudutteelle) tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.*
- *Alle 4-vuotiaat lapset (paino n. 20 kg).*
- *Vakavat eteis-kammiojohtumisen häiriöt, joita ei ole korjattu tahdistimella.*
- *Potilaat, joiden epilepsia on huonosti hallinnassa.*

Muut kohdat

Varoitukset kohdassa 4.4 on järjestetty uudelleen viiteen luokkaan: sydän- ja verisuonisairauksista, maksasairauksista, munuaissairauksista tai epilepsiasta kärsivät potilaat ja iäkkäät potilaat. Muut varoitukset, jotka eivät liittyneet edellä mainittuihin luokkiin, yhtenäistettiin niin, että ne koskevat potilaita, joilla on veren hyytymishäiriö, ja puudutteen antamista verihutaleiden estäjien / antikoagulanttien kanssa. Lisäksi kohtaan on lisätty tietoja annokseen liittyvästä toksisuudesta ja muista akuuteista hätätilanteista.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (kohta 4.5) on esitetty lyhyesti yhteisvaikutuksina muiden paikallispuudutteiden, H₂-antihistamiinien, rauhoittavien lääkkeiden, rytmihäiriölääkkeiden, CYP1A2:n estäjien ja propranololin kanssa.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhteisen sanamuodon hedelmällisyyden, raskauden ja imetyksen osalta (kohta 4.6). Sitä tuettiin prekliinisistä tutkimuksista saaduilla tiedoilla. Ihmisten hedelmällisyyttä ja imettäviä äitejä koskevia kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn version haittavaikutuksia koskevasta kohdasta 4.8 arvioituaan maailmanlaajuisesta lääkevalvontatietokannasta ja kirjallisuudesta saatuja tietoja edellisissä määräaikaissa turvallisuuskatsauksissa arvioitujen tietojen mukaisesti.

Yliannostusta koskevassa kohdassa 4.9 kuvataan kaksi eri tyyppistä yliannostusta: absoluuttinen ja suhteellinen. Oireita ja yliannostuksen hoitoa koskeva yhtenäistetty kuvaus on hyväksytty valmisteyhteenvetoa koskevien Euroopan lääkeviraston ohjeiden (2009) mukaisesti.

Kohdat 2 (Vaikuttavat aineet ja niiden määrät), 3 (Lääkemuoto), 4.7 (Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn), 5.1 (Farmakodynamiikka), 5.2 (Farmakokinetiikka), 6.1 (Apuaineet), 6.2 (Yhteensopimattomuudet), 6.3 (Kestoaika), 6.4 (Säilytys), 6.5 (Pakkaustyyppi ja pakkauskoko) ja 6.6 (Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet) on saatettu ajan tasalle moduulissa 3 esitetyn yhtenäistetyn laatudokumentaatiossa ja uusimman QRD-mallin mukaisesti.

Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

Valmisteyhteenvetoon tehty muutokset otettiin huomioon myyntipäällysmerkinnöissä yhdenmukaisesti, mutta jotkin kohdat jätettiin tehtäväksi kansallisesti. Pakkausselostetta muutettiin valmisteyhteenvetoon tehtyjen muutosten mukaisesti. Lisäksi tehtiin pieniä toimituksellisia muutoksia luettavuuden parantamiseksi.

Moduuli 3: Laatu

Lopullinen valmiste on injektioneste, jossa on vaikuttavana aineena 30 mg/ml mepivakaiinihydrokloridia. Muita valmistusaineita ovat natriumkloridi, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Moduulin 3 ajan tasalle saatetut osat ovat seuraavat: vaikuttava aine, vaikuttavan aineen tarkastus, vaatimukset, lopullinen lääkevalmiste, lääkkeen kuvaus ja koostumus, valmistus, valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus, prosessin validointi ja/tai arviointi, apuaineiden tarkastus, lopullisen lääkevalmisteen tarkastus, vaatimukset, analyysimenetelmät, säilytysastian sulkemismekanismi ja säilyvyys. Tämän valmisteen laatunäkökohtien yhtenäistämisen katsotaan olevan hyväksyttävä ja riittävästi perusteltu.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.
- Komitea arvioi Scandonestin ja muiden kauppanimien käyttöaiheissa, annostuksessa, vasta-aiheissa sekä käyttöön liittyvissä erityisissä varoituksissa ja varotoimenpiteissä havaitut eroavuudet sekä muut valmisteyhteenvedon osat, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausselosteen.
- Komitea arvioi ehdotettuja yhtenäistettyjä valmistetietoja tukevat tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut, sekä toimitettuun dokumentaatioon ja komiteassa käytyyn tieteelliseen keskusteluun perustuvat tiedot.
- Komitea arvioi myös myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, joiden tarkoitus oli tukea ehdotusta yhtenäistetyksi laatudokumentaatioksi (moduuli 3).

Lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Scandonestia ja muita kauppanimiä koskevassa liitteessä III (katso liite I).

Lääkevalmistekomitea katsoi, että Scandonestin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on yhä suotuista, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.