

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Mepivakain je lokalni anestetik s srednjeročnim učinkom, ki zavira prevajanje živčnih impulzov, tako da zmanjšuje pretok natrija (Na⁺) med širjenjem akcijskega potenciala v živcu. Zdravilo Scandonest vsebuje 30 mg/ml mepivakainijevega klorida.

Mepivakain je prvič odobril Zvezni urad ZDA za hrano in zdravila leta 1960. V EU je bilo zdravilo Scandonest v 22 državah članicah odobreno z nacionalnim postopkom, v petih državah članicah (na Švedskem, Finskem, Portugalskem, v Španiji in na Malti) pa s postopkom z medsebojnim priznavanjem.

Družba Septodont je 25. avgusta 2017 v imenu vseh imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom Evropski agenciji za zdravila predložila napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, da bi uskladili povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje, navodilo za uporabo in dokumentacijo o kakovosti (Modul 3) zdravila Scandonest in povezanih imen (glejte Prilogo I k mnenju odbora CHMP).

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Spodaj so podrobno obravnavane le najpomembnejše spremembe, usklajena pa so bila vsa poglavja informacij o zdravilu.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pripravil povzetek literature in študij v podporo indikaciji „anestezija pri zobozdravstvenih operacijah“. Po mnenju odbora CHMP so predloženi dokazi zadostni za podporo indikaciji pri odraslih in otrocih, starejših od štirih let (s telesno maso približno 20 kg).

V primeru kontraindikacij za vazokonstriktor so po mnenju odbora CHMP na voljo druge možnosti, na primer drugi lokalni anestetiki (prokain, bupivakain in lidokain), splošna anestezija in dušikov oksid. Odbor je ugotovil, da so v literaturi dokazi o vazokonstriktivnih značilnostih mepivakaina v primerjavi z anestetiki drugih farmacevtskih skupin, vendar to samo po sebi ne predstavlja indikacije. Zato je priporočil, da se trditev o uporabi mepivakaina v primeru kontraindikacije vazokonstriktorja prestavi iz poglavja 4.1 v poglavje 5.1 (farmakodinamične lastnosti) povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Odbor CHMP meni, da podatki, predloženi v podporo indikaciji za postopke pedikure, ne zadoščajo za določitev učinkovitosti uporabe mepivakaina pri vseh uporabah za pedikuro in je zato priporočil, da se ta indikacija izbriše. V prid temu priporočilu govori tudi neskladnost priznavanja in poklicnih pravic pedikerjev v državah EU.

Spremenjene terapevtske indikacije v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila se glasijo:

Zdravilo { (izmišljeno) ime in povezana imena, jakost, farmacevtska oblika } je lokalni anestetik, indiciran za lokalno ali lokoregionalno anestezijo pri zobozdravstvenih operacijah pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od štirih let (telesna masa približno 20 kg).

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in načini uporabe

Odmerjanje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal usklajena priporočila za odmerjanje, ki temeljijo na odmerkih, ki so jih proučevali v kliničnih preskušanjih, in ki jih podpirajo farmakodinamični in farmakokinetični podatki ter so skladni z mednarodnimi, evropskimi in nacionalnimi smernicami.

Za uporabo priporočenih odmerkov je treba upoštevati telesno maso bolnika. Največji priporočeni odmerek je 4,4 mg/kg telesne mase, absolutni največji priporočeni odmerek pa ne sme preseči

300 mg. Če se sočasno uporabljajo sedativi za zmanjšanje bolnikove anksioznosti, je treba uporabiti manjše odmerke anestetika, saj pri kombinirani uporabi depresorjev centralnega živčnega sistema obstaja večje tveganje neželenih učinkov. To informacijo je treba vključiti v poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila, pri čemer se je treba sklicevati na poglavje 4.5 (Medsebojno delovanje z drugimi zdravili).

Povprečni priporočeni odmerek pri otrocih, ki znaša 0,75 mg (0,025 ml) raztopine mepivakaina na kilogram telesne mase, je v skladu s postopkom delitve dela, ki ga je leta 2010 vodila agencija EMA skladno s členom 45 Uredbe št. 1901/2006 o zdravilih za uporabo v pediatrični medicini (AT/W/0002/pdWS/001). Količino za injiciranje je treba določiti glede na otrokovo starost in telesno maso ter velikost operacije.

Mepivakain se v glavnem presnavlja v jetih z mikrosomskimi encimi, njegova glavna pot izločanja pa je skozi ledvice. Posledično lahko bolezen jeter ali ledvic bistveno vplivajo na presnovo in izločanje mepivakaina. Farmakokinetične spremembe so ugotovljene tudi pri staranju. Kot previdnostni ukrep in zaradi pomanjkanja podatkov glede te populacije, ki je lahko ranljivejša, je treba uporabiti najmanjši odmerek, ki zadošča za učinkovito anestezijo.

Za priporočila o manjših odmerkih pri bolnikih slabšega zdravja ali s predhodnimi zdravstvenimi težavami, kot so vaskularna obliteracija, arterioskleroza ali diabetično obolenje živcev, ni zadostnih podatkov, zato jih odbor CHMP ne podpira. Je pa podprl trditev glede tveganja morebitnega kopičenja zdravila, ki lahko vodi do toksičnosti pri določenih populacijah (starejših in bolnikih z okvaro ledvic in jeter).

Ustrezno poglavje o odmerjanju glede uporabe mepivakaina v postopkih pedikure se odstrani, saj je odbor CHMP podprl izbris te indikacije.

Način uporabe

Besedilo za način uporabe je bilo usklajeno s standardnimi izrazi „infiltracija in perinevralna uporaba“, pri čemer so bile upoštevane zahteve Evropskega direktorata za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva (EDQM). V povzetku glavnih značilnosti zdravila so ohranjeni informacije za zdravstveno osebje glede preprečevanja, da bi igla med injiciranjem prodrla v žilo, in navodila o preprečevanju injiciranja v vneto ali okuženo tkivo. Idealna hitrost injiciranja je 1 ml/min, saj ne povzroča poškodbe tkiva med anestezijo ali po njej in resnih reakcij v primeru nenamernega injiciranja v žilo.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Mepivakain je kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo preobčutljivosti za zdravilo, druge amidne anestetike ali katero koli pomožno snov. Kot rezultat pregleda mepivakaina med postopkom delitve dela iz leta 2010 skladno s členom 45 Uredbe št. 1901/2006 je uporaba mepivakaina kontraindicirana pri otrocih, mlajših od štirih let (s telesno maso manj kot 20 kg).

Lokalni anestetiki, kot so kardiovaskularni depresorji, imajo negativen inotropni in kronotropni učinek na miokardij ter povzročajo periferno vazodilatacijo. To lahko vodi do hipotenzije in cirkulacijskega kolapsa. Zato je mepivakain kontraindiciran pri bolnikih z atrioventrikularnimi motnjami, kadar se ne uporablja srčni spodbujevalnik.

Kadar so lokalni anestetiki v krvi prisotni v visokih ravneh, prečkajo krvno-možgansko pregrado. Z višjo koncentracijo zdravila v možganih se zavirajo ekscitatorne poti in pojavi se depresija osrednjega živčnega sistema. Čeprav v zobozdravstvu ni medsebojnega delovanja med lokalnimi anestetiki, ki se dajejo v terapevtskih odmerkih, in standardnimi protiepileptičnimi zdravili, to pri bolnikih z

nenadzorovano epilepsijo morda ne velja. Zato se lokalni anestetiki ne smejo uporabljati pri epileptičnih bolnikih, katerih napadi so slabo nadzirani.

Odbor CHMP je zato sklenil, da se vključijo kontraindikacije, povzete v nadaljevanju:

- *preobčutljivost za učinkovino (ali kateri koli lokalni anestetik amidnega tipa) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;*
- *otroci, mlajši od štirih let (približno 20 kg telesne mase);*
- *hude motnje atrioventrikularnega prevajanja, kadar se ne uporablja srčni spodbujevalnik;*
- *bolniki s slabo nadzirano epilepsijo.*

Druga poglavja

V poglavju 4.4 so bila opozorila prerazporejena v pet kategorij: bolniki s srčno-žilnimi boleznimi, bolniki z obolenji jeter, bolniki z obolenji ledvic, bolniki z epilepsijo in starejši bolniki. Druga opozorila, ki niso povezana z zgornjimi kategorijami, so bila usklajena, na primer za bolnike z motnjami koagulacije in tiste, ki sočasno prejema antiagregacijska/antikoagulacijska zdravila. Dodatno so bile vključene informacije o obravnavi toksičnosti, povezane z odmerjanjem, in drugih nujnih akutnih stanj.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili (poglavje 4.5) je povzeto v podpoglavjih o aditivnih medsebojnih delovanjih z drugimi lokalnimi anestetiki, antihistaminiki H₂, sedativi, antiaritmiki, zaviralci CYP1A2 in propranololom.

Odbor CHMP se je strinjal s skupnim besedilom glede plodnosti, nosečnosti in dojenja (poglavje 4.6), ki temelji na podatkih, podprtih s predkliničnimi študijami. Pri ljudeh ni kliničnih podatkov o plodnosti in doječih materah.

Po oceni podatkov iz svetovne zbirke podatkov o farmakovigilanci in literature ter v skladu s podatki, ki so bili ocenjeni v predhodnih redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (PSUR), je odbor CHMP sprejel usklajeno različico poglavja 4.8 o neželenih dogodkih.

V poglavju 4.9, ki obravnava preveliko odmerjanje, sta opisani dve različni vrsti: absolutno in relativno preveliko odmerjanje. V skladu s smernicami agencije EMA za povzetek glavnih značilnosti zdravila (2009) je bil sprejet usklajen opis simptomov in obravnave prevelikega odmerjanja.

Poglavja 2 (Kakovostna in količinska sestava), 3 (Farmacevtska oblika), 4.7 (Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev), 5.1 (Farmakodinamične lastnosti), 5.2 (Farmakokinetične lastnosti), 6.1 (Seznam pomožnih snovi), 6.2 (Inkompatibilnosti), 6.3 (Rok uporabnosti), 6.4 (Posebna navodila za shranjevanje), 6.5 (Vrsta ovojnine in vsebina) in 6.6 (Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom) so bila posodobljena v skladu z njihovo ustrezno usklajeno dokumentacijo o kakovosti (Modul 3) in najnovejšo predlogo za pregled kakovosti dokumentov.

Označevanje in navodilo za uporabo

Spremembe, ki so jih uvedli v povzetku glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, nekaj poglavij pa je treba dopolniti na nacionalni ravni. Navodilo za uporabo je bilo spremenjeno skladno s spremembami v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Poleg tega so bile vključene manjše uredniške spremembe, ki omogočajo boljšo berljivost.

Modul 3 – Kakovost

Končno zdravilo je v obliki raztopine za injiciranje, ki kot učinkovino vsebuje 30 mg/ml mepivakainijevega klorida. Med drugimi sestavinami so natrijev klorid, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Posodobljena poglavja Modula 3 vključujejo naslednja poglavja: Učinkovina, Kontrola učinkovine, Specifikacija, Končni izdelek, Opis in sestava končne snovi, Proizvodnja, Opis proizvodnega postopka in kontrole postopka, Validacija in/ali vrednotenje postopka, Kontrola pomožnih snovi, Kontrola končne snovi, Specifikacije, Analitični postopki, Sistem zapiranja vsebnika in Stabilnost. Šteje se, da je usklajenost vidikov kakovosti tega zdravila sprejemljiva in ustrezno utemeljena.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je upošteval ugotovljene razlike za zdravilo Scandonest in povezana imena za indikacije, odmerjanje, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe ter preostala poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor je pregledal podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, med drugim na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v odboru;
- odbor je prav tako pregledal dokumentacijo, ki jo je v podporo predlagani usklajeni dokumentaciji o kakovosti (Modul 3) predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Scandonest in povezanimi imeni, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo (glejte Prilogo I).

Odbor je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Scandonest in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.