

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Артикаин инхибира проводимостта на нервните импулси чрез намаляване или блокиране на натриевите (Na⁺) и калиевите (K⁺) йонни потоци по време на разпространението на потенциала за действие на нервите. Вазоконстрикторът намалява съдовата перфузия на мястото на инжектиране и следователно понижава скоростта на абсорбция на анестетика в кръвообращението.

Septanest и свързаните с него имена е продукт с комбинация от фиксирани дози, съдържащ 40 mg/ml артикаин хидрохлорид (articaine hydrochloride) и адреналин тартрат (adrenaline tartrate). Предлага се в 2 концентрации: артикаин/адреналин 40/0,005 mg/ml и артикаин/адреналин 40/0,01 mg/ml.

Septanest и свързани с него имена е разрешен в Европейския съюз (ЕС) под формата на 57 разрешения за употреба (ПУ); 39 чисто национални ПУ и процедура по взаимно признаване (MRP), включваща 9 държави членки (ДЧ). ПУ са издадени между 1988 г. и 2017 г. с различно ниво на регистриране на информация.

На 4 юни 2018 г. Septodont, от името на всички притежатели на разрешение за употреба (ПРУ), сезира Европейската агенция по лекарствата съгласно член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за хармонизиране на кратката характеристика на продукта (КХП), означенията върху опаковката и листовката, и Модул 3 за качеството на лекарствените продукти Septanest и свързани с него имена (вж. Приложение I към становището на CHMP).

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

По-долу са разгледани подробно само най-важните промени. Въпреки това са хармонизирани всички точки на продуктовата информация.

Точка 4.1 — Терапевтични показания

Septanest и свързаните с него имена е показан за локална и локално-регионална анестезия при дентални процедури при възрастни, юноши и деца над 4-годишна възраст [или телесно тегло над 20 kg (44lbs)].

Основните доказателства в подкрепа на ефикасността при горното показание са получени от 8 клинични проучвания, проведени при възрастни и деца. Резултатите от тези проучвания показват, че артикаин 40 mg/ml с 0,01 mg/ml или с 0,005 mg/ml адреналин е ефективен като локален анестетик в денталната практика при възрастни и деца над 4 години. Освен това ПРУ е предоставил библиографски данни от публикации относно ефикасността, безопасността и фармакологията на артикаин 40 mg/ml, прилаган самостоятелно или в комбинация с адреналин при локална анестезия в стоматологията. В допълнение, ПРУ се позовава на ръководствата на Американската академия по детска дентална медицина относно използването на локална анестезия за педиатрични пациенти при дентални процедури (2015 г.), в които комбинацията артикаин 40 mg/ml разтвор с адреналин 0,01 mg/ml е включена сред инжекционните локални анестетици, които могат да бъдат прилагани при деца.

Точка 4.2 — Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ПРУ предлага хармонизирани препоръки за дозировката въз основа на дозите, проучени в клинични изпитвания и подкрепени от фармакодинамични и фармакокинетични данни. Това предложение е в съответствие и с международните, европейските и националните ръководства. Дозите, препоръчани в различни национални КХП, варират според показанието и групата от населението (възрастни, деца и специална популация).

При рутинни стоматологични процедури при възрастни трябва да се използва най-ниската доза, водеща до ефективна анестезия. Обикновено съдържанието на един патрон от артикаин е достатъчно. За по-дълги процедури може да се изисква един или повече патрони. Дозата трябва да се изчислява в зависимост от телесното тегло на пациента и общата доза за всички инжектирани места не трябва да надвишава максималната препоръчителна доза от 7,0 mg на килограм телесно тегло с абсолютна максимална препоръчителна доза от 500 mg.

Препоръчителната доза се подкрепя от клинични и литературни данни. Кръстосано двойно сляпо фаза III проучване, сравняващо артикаин/адреналин 1:100 000 и 1:200 000, с общо 11,9 ml (1,7 ml във всеки от 7 патрона) от всяка лекарствена форма, приложена интраорално на всеки пациент, показва, че разликата в концентрацията на адреналина не води до никаква значителна разлика в плазмените нива на артикаин и че не е наблюдавана токсичност при пациентите. Прекомерната плазмена концентрация на артикаин може да доведе до сърдечносъдова токсичност, докато високите нива на адреналин в кръвта могат да доведат до сърдечносъдова стимулация. Данните, получени след интраорално приложение на артикаин 40 mg/ml с адреналин 0,01 mg/ml в максималната препоръчителна доза за артикаин показват, че максималната терапевтична доза от 500 mg не предизвиква признаци на интоксикация (сърдечносъдови проблеми) при здрави пациенти.

Максималната препоръчителна доза от 7 mg/kg артикаин (с абсолютна максимална доза от 385 mg артикаин за здраво дете с телесно тегло 55 kg) при дентални процедури за педиатрична популация е в съответствие с последните препоръки на Американската и Европейската академия по детска дентална медицина. По подобен начин, в обзор на Leith и колеги¹, авторите анализират множество публикации, в които артикаин се прилага при деца, като заключават, че артикаин 7 mg/kg е приемлива максимална доза при педиатричната популация.

ПРУ предлага да не се уточнява обичайната доза при деца поради липсата на проучване за избор на дози при педиатрични пациенти. В литературата и ръководствата широко съобщавана е само максималната доза и е призната в настоящата практика. СHMP счита, че информацията за обичайните дози е важна за предотвратяване на неправилна интерпретация на препоръките за дозиране и прилагане само на максимални дози. СHMP отбелязва, че обичайната средна доза артикаин не е установена в клинични изпитвания. Въпреки това, съществуващите данни показват, че дози в диапазона от 2,4 до 3,5 mg/kg са ефективни за повечето педиатрични пациенти. Поради това СHMP е на мнение, че при липса на данни от клиничните изпитвания за обичайните дози при педиатричната популация, в тази подточка трябва да се уточни приблизителният диапазон на обичайните ефективни дози, както и да се формулира препоръка за прилагане на най-ниската ефективна доза. Количеството, което трябва да се инжектира, се определя от теглото на детето и от големината на операцията.

Поддържат се препоръките за по-ниски дози при пациенти с бъбречни нарушения, чернодробни нарушения, плазмен холинестеразен дефицит и при пациенти в напреднала

¹ Leith, R.; Lynch, K.; O'Connell, A. C. (2012): Articaine use in children. A review. In Eur Arch Paediatr Dent 13 (6), p. 293-296.

възраст. Твърдението относно риска от възможно натрупване на продукта, водещо до токсичност при тези популации, обаче е одобрено от CHMP.

В местните КХП е използвана различна терминология по отношение на начина на приложение, техниката на аспирация, скоростта на инжектиране и предпазните мерки преди употреба. CHMP не одобрява изпускането на текста за избягване на приложение във възпалени или инфектирани тъкани, тъй като инжектирането на локални анестетици в такива тъкани може да доведе до намаляване на ефективността на анестетиците. Скоростта от 1 ml/min. се счита за оптимална, тъй като не причинява увреждане на тъканите по време на анестезия или след нея, както и не предизвиква сериозна реакция при случайно интраваскуларно инжектиране.

Други точки от КХП

Данните, подкрепящи включените в точка 4.3 от КХП противопоказания, са обсъдени от ПРУ и представената обосновка за запазването им в КХП е съгласувана от CHMP за пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към артикаин, към адреналин или към някое от помощните вещества на готовия продукт, и за пациенти с епилепсия, които не са адекватно контролирани от лечението.

Точка 4.4 от КХП (Предупреждения) е обобщена, за да включва следните категории: пациенти с сърдечносъдови нарушения, пациенти с епилепсия, пациенти с дефицит на холинестераза в плазмата, пациенти с бъбречно заболяване, пациенти с тежко чернодробно заболяване, пациенти с миастения гравис, лекувани с инхибитори на ацетилхолинестеразата, пациенти с порфирия, пациенти със съпътстващо лечение с халогенирани инхалационни анестетици, пациенти, лекувани с антитромбоцити/антикоагуланти, и пациенти в напреднала възраст. Най-важните съображения за безопасност са рисковете, свързани с централната нервна система и сърдечносъдовата система. В подточката „предпазни мерки при употреба“ са включени предпазни мерки за риск, свързан с инцидентно интраваскуларно инжектиране, и риск, свързан с интраневрално инжектиране.

Взаимодействията с други лекарствени продукти (точка 4.5 от КХП) са обобщени в адитивни взаимодействия с други локални анестетици, седативи, халогенирани летливи анестетици, постганглийни адренергични блокери, неселективни бета-адренергични блокери, трициклически антидепресанти, инхибитори на катехол-О-метил трансферазата, лекарства, причиняващи аритмии, окситоцинови лекарства от ергот тип, симпатомиметични вазопресори и фенотиазини.

CHMP постигна съгласие по отношение на общия текст за фертилитет, бременност и кърмене (точка 4.6 от КХП) с данни, подкрепени от предклинични проучвания, като отхвърля подробната информация относно предклиничните проучвания, които не предоставят ценна информация за медицинските специалисти. Няма налични клинични данни за фертилитета и кърмещите майки при хората.

След оценка на данните от глобалната база данни за проследяване на лекарствената безопасност на ПРУ и данните от литературата, CHMP постигна съгласие за хармонизирана версия на точка 4.8 от КХП за нежелани събития.

В точка 4.9 от КХП относно предозирането са описани два различни вида; абсолютно и относително предозиране. Договорено е хармонизирано описание на симптомите и лечението на предозирането. По искане на CHMP е включена информация за времето до проява и описание на забавена или отложена проява на предозиране.

Точки 2 (Качествен и количествен състав), 3 (Лекарствена форма), 4.7 (Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини), 5.1 (Фармакодинамични свойства),

5.2 (Фармакокинетични свойства), 6.1 (Списък на помощните вещества), 6.2 (Несъвместимости), 6.3 (Срок на годност), 6.4 (Специални условия на съхранение), 6.5 (Вид и съдържание на опаковката) и 6.6 (Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа) от КХП са актуализирани съгласно съответната хармонизирана документация за качество, представена в модул 3 и в съответствие с най-новия модел за Преглед на качеството на документите.

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Промените, нанесени в кратката характеристика на продукта, са последователно отразени в етикета, като повечето точки са оставени за попълване на национално ниво. Листовката е изменена съгласно промените, направени в КХП. В допълнение са направени някои редакционни промени, за да се подобри четивността.

Модул 3 — Качество

Готовият продукт е представен като инжекционен разтвор, съдържащ артикаин хидрохлорид 40 mg/ml и адреналин тартрат в две количества на активното вещество в дозова единица: артикаин/адреналин 40/0,005 mg/ml и артикаин/адреналин 40/0,01 mg/ml.

Други съставки включват натриев метабисулфит, натриев хлорид, динатриев едетат и натриев хидроксид, и вода за инжекции. Актуализираните точки на Модул 3 включват: Активно вещество, контрол върху активното вещество, спецификация, готов продукт, описание и състав на готовото вещество, производство, описание на производствения процес и контрола върху процеса, валидиране и/или оценка на процеса, контрол върху помощните вещества, контрол върху готовото вещество, спецификации, аналитични процедури, система за затваряне на контейнерите и стабилност. Хармонизирането на качествените аспекти на този продукт се счита за приемливо и адекватно обосновано.

Основания за становището на CHMP

Основата за тази процедура по сезиране е хармонизиране на КХП, данните върху опаковката и листовката, както и хармонизиране на модул 3 по искане на притежателя на разрешението за употреба.

В заключение, въз основа на оценката на предложенията и отговорите на ПРУ и след обсъжданията на Комитета, CHMP приема хармонизирания текст на продуктовата информация и документацията за качеството за Septanest и свързаните с него имена.

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО за хармонизиране на продуктовата информация, както е поискано от притежателя на разрешението за употреба;
- Комитетът взе предвид разликите в продуктовата информация, установени в нотификацията за Septanest и свързаните с него имена, за показанията, дозировката, противопоказанията, специалните предупреждения и предпазните мерки при употреба, както и останалите точки на информацията за продукта;

- Комитетът прегледа съвкупността от данни, представени от притежателя на разрешението за употреба, в подкрепа на предложената хармонизация на информацията за продукта;
- В допълнение, Комитетът прегледа съвкупността от документацията, представена от притежателя на разрешението за употреба, в подкрепа на предложената хармонизирана документация относно качеството (Модул 3);
- Комитетът счита хармонизираната информация за продукта и документацията относно качеството (Модул 3) за Septanest и свързаните с него имена за приемливи;

СНМР препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, като продуктовата информация за Septanest и свързани с него имена е посочена в Приложение III (вж. Приложение I).

Вследствие на това СНМР заключи, че съотношението полза/риск за Septanest и свързаните с него имена остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените промени.