

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Artikain zpomaluje vedení nervových impulzů snížením nebo blokováním toků sodíku (Na<sup>+</sup>) a draslíku (K<sup>+</sup>) během šíření akčního potenciálu nervových buněk. Vazokonstriktor snižuje vaskulární perfuzi v místě vpichu injekce, čímž snižuje míru absorpce anestetika do krevního oběhu.

Septanest a související názvy jsou přípravky s fixní kombinací dávek obsahující artikain-hydrochlorid 40 mg/ml a epinefrin-tartarát. Dodává se ve dvou silách: artikain/epinefrin 40/0,005 mg/ml a artikain/epinefrin 40/0,01 mg/ml.

Septanest a související názvy jsou povoleny v Evropské unii (EU) ve formě 57 registrací, přičemž 39 z nich jsou výhradně vnitrostátní registrace a v jednom případě se jedná o registraci schválenou postupem vzájemného uznávání v 9 členských státech. V letech 1988 až 2017 byly registrace udělovány s nestejnou úrovní registrovaných informací.

Dne 4. června 2018 předložila společnost Septodont jménem všech držitelů rozhodnutí o registraci Evropské agentuře pro léčivé přípravky věc k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem harmonizovat vnitrostátní souhrn údajů o přípravku, označení na obalu, příbalovou informaci a modul kvality 3 pro léčivé přípravky Septanest a související názvy (viz příloha I stanoviska výboru CHMP).

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Níže jsou podrobně popsány pouze nejzásadnější změny. Harmonizovány však byly všechny body příbalové informace.

### Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Septanest a související názvy jsou indikovány pro lokální a lokálně regionální anestezii při stomatologických zákrocích u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let [nebo od 20 kg (44 liber) tělesné hmotnosti].

Hlavní důkazy na podporu účinnosti ve výše uvedené indikaci jsou odvozeny z osmi klinických studií provedených u dospělých a dětí. Z výsledků těchto studií vyplývá, že artikain 40 mg/ml s 0,01 mg/ml nebo 0,005 mg/ml epinefrinu je účinný jako lokální zubní anestetikum u dospělých a dětí ve věku od 4 let. Držitel rozhodnutí o registraci navíc předložil bibliografické údaje z publikací o účinnosti, bezpečnosti a farmakologii artikainu 40 mg/ml samotného nebo v kombinaci s epinefrinem při lokální anestezii v zubním lékařství. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž uvedl odkaz na pokyny Americké akademie dětské stomatologie týkající se použití lokální anestezie u pediatrických stomatologických pacientů (2015), v nichž je roztok artikainu 40 mg/ml s epinefrinem 0,01 mg/ml zařazen mezi injekčně podávaná lokální anestetika, jejichž použití lze zvažovat u dětí.

### Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl harmonizované doporučení ohledně dávkování na základě dávek zkoumaných v klinických studiích a vycházejících z farmakodynamických a farmakokinetických údajů. Tento návrh je rovněž v souladu s mezinárodními, evropskými

a vnitrostátními pokyny. Doporučené dávky v různých vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku se liší podle jednotlivých indikací a skupin populace (dospělí, děti a zvláštní populace).

Pro běžné stomatologické zákroky u dospělých by se měla použít nejnižší dávka, která vede k účinné anestezii. Obvykle je dostačující obsah jedné zásobní vložky artikainu. Pro rozsáhlejší zákroky může být nutná jedna další zásobní vložka nebo více dalších zásobních vložek. Dávku je třeba vypočítat podle tělesné hmotnosti pacienta. Celková dávka u všech míst vpichu injekce by neměla překročit maximální doporučenou dávku 7,0 mg na kg tělesné hmotnosti, přičemž absolutní maximální doporučená dávka je 500 mg.

Doporučená dávka je podložena klinickými údaji a údaji z literatury. Ze zkřížené, dvojitě zaslepené studie fáze III porovnávající artikain/epinefrin 1 : 100 000 a 1 : 200 000 s celkovým množstvím 11,9 ml (1,7 ml v každé ze 7 zásobních vložek) obou přípravků podávaných intraperorálně jednotlivým subjektům vyplynulo, že rozdíl v koncentraci epinefrinu nevedl k žádnému významnému rozdílu v plazmatických hladinách artikainu, přičemž u pacientů nebyla pozorována žádná toxicita. Nadměrná plazmatická koncentrace artikainu může způsobit kardiovaskulární toxicitu, zatímco vysoké hladiny epinefrinu v krvi mohou vést ke kardiovaskulární stimulaci. Z údajů získaných po intraperorálním podání artikainu 40 mg/ml s epinefrinem 0,01 mg/ml v maximální doporučené dávce pro artikain vyplynulo, že maximální terapeutická dávka 500 mg nevyvolává známky intoxikace (kardiovaskulární problémy) u zdravých pacientů.

Maximální doporučená dávka 7 mg/kg artikainu (a absolutní maximální dávka 385 mg artikainu u zdravého dítěte o 55 kg tělesné hmotnosti) při stomatologických zákrocích u pediatrické populace je v souladu s nejnovějšími doporučeními Americké akademie dětské stomatologie i Evropské akademie dětské stomatologie. V přezkumu, který provedli Leith a kol.<sup>1</sup>, autoři analyzovali řadu publikací o použití artikainu u dětí a dospěli k závěru, že 7 mg/kg artikainu představuje přijatelnou maximální dávku u pediatrické populace.

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl, aby vzhledem k neexistenci studie zvolení dávky u pediatrických pacientů nebyla specifikována obvyklá dávka u dětí. V literatuře a v pokynech byla většinou uváděna pouze maximální dávka uznávaná ve stávající praxi. Výbor CHMP usoudil, že informace o obvyklých dávkách jsou důležité k tomu, aby se zabránilo nesprávnému výkladu doporučení o dávkování a používání pouze maximálních dávek. Výbor CHMP konstatoval, že obvyklá průměrná dávka artikainu nebyla v klinických studiích stanovena. Ze stávajících údajů však vyplývá, že u většiny pediatrických pacientů jsou účinné dávky v rozmezí od 2,4 do 3,5 mg/kg. Výbor CHMP je proto toho názoru, že pokud nejsou k dispozici údaje z klinických studií pro obvyklé dávky u pediatrické populace, mělo by být v tomto podbodě upřesněno přibližné rozmezí obvyklých účinných dávek a uvedeno doporučení použít nejnižší účinnou dávku. Množství, které má být injekčně aplikováno, by mělo být stanoveno podle hmotnosti dítěte a rozsahu zákroku.

Doporučení týkající se nižších dávek u pacientů s poruchami ledvin, poruchami jater, deficitem cholinesterázy v plazmě a u starších pacientů zůstávají nezměněna. Výbor CHMP však schválil prohlášení o riziku možné akumulace přípravku vedoucí k toxicitě u těchto populací.

V místních souhrnech údajů o přípravku se používala různá terminologie, pokud jde o způsob podání, metodu aspirace, rychlost podávání injekce a opatření před použitím. Výbor CHMP neschválil vypuštění části o neaplikování přípravku do zanícených nebo infikovaných tkání, neboť

---

<sup>1</sup> 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.

aplikace lokálních anestetik do těchto tkání může mít za následek nižší účinnost anestetika. Rychlost 1 ml/min je považována za optimální, protože nezpůsobuje poškození tkáně během anestezie nebo po ní ani žádné závažné reakce v případě náhodného intravaskulárního injekčního podání.

Další body souhrnu údajů o přípravku

Držitelé rozhodnutí o registraci projednali údaje, z nichž vycházejí kontraindikace uvedené v bodě 4.3 souhrnu údajů o přípravku. Výbor CHMP schválil zdůvodnění pro jejich zachování v souhrnu údajů o přípravku pro pacienty s přecitlivělostí na artikain, epinefrin nebo kteroukoli pomocnou látku konečného přípravku v anamnéze a pro pacienty s epilepsií, která není dostatečně kontrolována léčbou.

Bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku (Zvláštní upozornění a opatření pro použití) byl shrnut tak, aby zahrnoval tyto kategorie: pacienti s kardiovaskulárními onemocněními, pacienti s epilepsií, pacienti s deficitem cholinesterázy v plazmě, pacienti s onemocněním ledvin, pacienti s těžkým onemocněním jater, pacienti s myasthenií gravis léčení inhibitory acetylcholinesterázy, pacienti s porfyrií, pacienti, kteří jsou souběžně léčeni halogenovanými inhalačními anestetiky, pacienti užívající antiagregancia/antikoagulancia a starší pacienti. Nejzávažnějšími problémy v oblasti bezpečnosti jsou rizika spojená s centrálním nervovým systémem a kardiovaskulárním systémem. V podbodě opatření pro použití jsou zahrnuta opatření týkající se rizika spojeného s náhodným intravaskulárním injekčním podáním a rizika spojeného s intraneurálním injekčním podáním.

Interakce s jinými léčivými přípravky (bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku) byly shrnuty v doplňkových interakcích s jinými lokálními anestetiky, sedativy, halogenovanými těkavými anestetiky, postgangliovými adrenergními blokátory, neselektivními beta-adrenergními blokátory, tricyklickými antidepresivy, inhibitory katechol-O-methyl transferázy, léčivými přípravky způsobujícími arytmií, oxytocinovými léčivými přípravky z námelu, sympatomimetickými vazopresory a fenothiaziny.

Výbor CHMP schválil jednotné znění bodu týkajícího se fertility, těhotenství a kojení (bod 4.6 souhrnu údajů o přípravku) na základě údajů získaných z předklinických studií, přičemž zamítl podrobné informace o předklinických studiích, které neposkytovaly cenné informace pro zdravotnické pracovníky. K dispozici nejsou žádné klinické údaje o fertilitě a kojení u lidí.

Po posouzení údajů z globální farmakovigilanční databáze držitele rozhodnutí o registraci a údajů z literatury výbor CHMP schválil harmonizované znění bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku týkajícího se nežádoucích účinků.

V bodě 4.9 souhrnu údajů o přípravku týkajícím se předávkování jsou popsány dva různé typy – absolutní a relativní předávkování. Byl schválen harmonizovaný popis příznaků a léčba při předávkování. Na žádost výboru CHMP byly zahrnuty informace o době do nástupu účinku a popis pomalého nebo zpožděného nástupu účinku při předávkování.

Bod 2 (kvalitativní a kvantitativní složení), 3 (léková forma), 4.7 (účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje), 5.1 (farmakodynamické vlastnosti), 5.2 (farmakokinetické vlastnosti), 6.1 (seznam pomocných látek), 6.2 (inkompatibilita), 6.3 (doba použitelnosti), 6.4 (zvláštní opatření pro uchování), 6.5 (druh obalu a obsah balení) a 6.6 (zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním) souhrnu údajů o přípravku byly aktualizovány v souladu s příslušnou harmonizovanou dokumentací týkající se kvality předloženou v modulu 3 a v souladu s nejnovější šablonou QRD.

Označení na obalu a příbalová informace

V označení na obalu byly důsledně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, některé body byly nicméně ponechány k dokončení na vnitrostátní úrovni. Příbalová informace byla pozměněna v souladu se změnami provedenými v souhrnu údajů o přípravku. Kromě toho byly provedeny určité redakční změny za účelem zlepšení srozumitelnosti textu.

### Modul 3 – Kvalita

Konečný přípravek se dodává ve formě injekčního roztoku s obsahem artikain-hydrochloridu 40 mg/ml a epinefrin-tartrátu ve 2 silách: artikain/epinefrin 40/0,005 mg/ml a artikain/epinefrin 40/0,01 mg/ml.

Další složky zahrnují disičitan sodný, chlorid sodný, dihydrát edetanu disodného, hydroxid sodný a vodu pro injekci. K aktualizovaným bodům modulu 3 patří: léčivá látka, kontrola léčivé látky, specifikace, konečný přípravek, popis a složení konečné látky, výroba, popis výrobního postupu a kontroly postupu, validace a/nebo hodnocení postupu, kontrola pomocných látek, kontrola konečné látky, specifikace, analytické postupy, systém uzavření obalu a stabilita. Harmonizace kvalitativních aspektů tohoto přípravku se považuje za přijatelnou a přiměřeně odůvodněnou.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Důvodem tohoto přezkoumání byla harmonizace souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace a harmonizace modulu 3 na žádost držitele rozhodnutí o registraci.

Na základě vyhodnocení návrhů a odpovědí držitele rozhodnutí o registraci a po projednání v rámci výboru nakonec výbor CHMP schválil harmonizované znění informací o přípravku a dokumentaci týkající se kvality pro přípravek Septanest a související názvy.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor posoudil žádost o harmonizaci informací o přípravku podle článku 30 směrnice 2001/83/ES předloženou držitelem rozhodnutí o registraci,
- výbor zvážil zjištěné rozdíly v informacích o přípravku Septanest a souvisejících názvů z hlediska indikací, dávkování, kontraindikací, zvláštních upozornění a opatření pro použití, jakož i ostatních bodů souhrnu údajů o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku,
- výbor dále přezkoumal veškerou dokumentaci předloženou držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhované harmonizované dokumentace týkající se kvality (modul 3),
- výbor dospěl k závěru, že harmonizované informace o přípravku a dokumentace týkající se kvality (modul 3) pro Septanest a související názvy jsou přijatelné,

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Septanest a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž informace o přípravku jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP tudíž dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Septanest a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny schválené změny v informacích o přípravku.