

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Articain hæmmer ledning af nerveimpulser ved at nedsætte eller blokere flow af natrium (Na⁺) og kalium (K⁺) under udbredelsen af nerveaktionspotentialer. Vasokonstriktoren nedsætter den vaskulære perfusion på injektionsstedet og mindsker følgelig den hastighed, hvormed anæstetikummet absorberes i cirkulationen.

Septanest og relaterede navne er et fastdosis-kombinationsprodukt, der indeholder articainhydrochlorid 40 mg/ml og adrenalintartrat. Det fås i 2 styrker: articain/adrenalin 40/0,005 mg/ml og articain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Septanest og relaterede navne er godkendt i Den Europæiske Union (EU) i form af 57 markedsføringstilladelser; 39 rent nationale markedsføringstilladelser og en gensidig anerkendelsesprocedure, der involverer 9 medlemsstater. Markedsføringstilladelserne blev bevilliget mellem 1988 og 2017 med en ujævn mængde registreret information.

Den 4. juni 2018 indledte Septodont på vegne af alle indehaverne af markedsføringstilladelsen en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at harmonisere produktresuméet, etiketteringen, indlægssedlen og det kvalitetsrelaterede modul 3 for lægemidlerne Septanest og relaterede navne (se bilag I til CHMP's udtalelse).

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

I det følgende er kun de vigtigste ændringer beskrevet i detaljer. Alle punkter i produktinformationen er dog blevet harmoniseret.

Punkt 4.1 — Terapeutiske indikationer

Septanest og relaterede navne er indiceret til lokal og lokoregional anæstesi ved dentale indgreb hos voksne, unge og børn over 4 år (eller fra en legemsvægt på 20 kg).

De vigtigste underbyggende beviser for virkning i ovenstående indikation er afledt af otte kliniske forsøg udført med voksne og børn. Resultaterne af disse forsøg viser, at articain 40 mg/ml med 0,01 mg/ml eller med 0,005 mg/ml adrenalin er effektiv til lokal dental anæstesi hos voksne og hos børn over 4 år. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har desuden indsendt bibliografiske data fra publikationer vedrørende virkning, sikkerhed og farmakologi for articain 40 mg/ml alene eller med adrenalin inden for dental lokal anæstesi. Derudover har indehaveren af markedsføringstilladelsen henvist til retningslinjer fra American Academy of Paediatric Dentistry for anvendelse af lokal anæstesi til pædiatriske dentalpatienter (2015), hvor articain 40 mg/ml opløsning med adrenalin 0,01 mg/ml er anført blandt de injicerbare lokale anæstetika, der kan overvejes til børn.

Punkt 4.2 — Dosering og administration

Dosering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog harmoniserede dosisbefalinger baseret på de undersøgte doser i kliniske forsøg og underbygget af farmakodynamiske og farmakologiske data. Dette forslag stemmer også overens med internationale, europæiske og nationale retningslinjer. De doser, der anbefales i de forskellige nationale produktresuméer, varierer efter indikation og populationsgruppe (voksne, børn og særlige populationer).

Til dentale rutineindgreb hos voksne bør der anvendes den laveste dosis, der medfører effektiv anæstesi. Indholdet i op til én patron med articain er som regel tilstrækkeligt. Til mere omfattende indgreb kan der være behov for en eller flere patroner. Dosis bør beregnes ud fra patientens legemsvægt, og den samlede dosis for alle injicerede steder bør ikke overstige den maksimale anbefalede dosis på 7,0 mg pr. kg legemsvægt med en absolut maksimal anbefalet dosis på 500 mg.

Den anbefalede dosis underbygges af kliniske data og data fra litteraturen. Et crossover-, dobbeltblindet fase III-forsøg, der sammenlignede articain/adrenalin 1:100.000 og 1:200.000, hvor i alt 11,9 ml (1,7 ml i hver af 7 patroner) af hver formulering blev administreret intraoralt til hver forsøgsperson, viste, at forskellen i adrenalinkoncentration ikke medførte signifikante forskelle i plasmaniveauer af articain, og at der ikke observeredes nogen toksicitet for patienterne. En for høj plasmakoncentration af articain kan medføre kardiovaskulær toksicitet, mens høje niveauer af adrenalin i blodet kan medføre kardiovaskulær stimulation. Data opnået efter intraoral administration af articain 40 mg/ml med adrenalin 0,01 mg/ml i den maksimale anbefalede dosis for articain viste, at den maksimale terapeutiske dosis på 500 mg ikke fremkalder tegn på forgiftning (kardiovaskulære problemer) hos raske patienter.

Den maksimale anbefalede dosis på 7 mg/kg articain (med en absolut maksimal dosis på 385 mg articain for et raskt barn med en legemsvægt på 55 kg) ved dentale indgreb hos den pædiatriske population stemmer overens med de seneste anbefalinger fra American and European Academy of Pediatric Dentistry. I en oversigtsartikel af Leith og kolleger¹ analyserede forfatterne talrige publikationer, der anvendte articain hos børn, og konkluderede ligeledes, at 7 mg/kg articain er en acceptabel maksimal dosis hos den pædiatriske population.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at angivelse af den sædvanlige dosis til børn skulle udelades på grund af manglende dosisfastsættende studier hos pædiatriske patienter. I det store og hele var kun den maksimale dosis rapporteret i litteraturen og retningslinjerne og anerkendt i den aktuelle praksis. CHMP var af den opfattelse, at oplysningen om sædvanlig dosis er vigtig for at undgå, at dosisbefalingerne fejltolkes, og at der udelukkende anvendes maksimale doser. CHMP tog til efterretning, at den sædvanlige gennemsnitsdosis articain ikke er blevet fastlagt i kliniske forsøg. De eksisterende data tyder dog på, at doser i intervallet 2,4 til 3,5 mg/kg er effektive for de fleste pædiatriske patienter. Derfor mener CHMP, at der i mangel af data fra kliniske forsøg for den sædvanlige dosis hos den pædiatriske population skal angives det omtrentlige interval for sædvanlige effektive doser i dette delpunkt sammen med anbefalingen om at anvende den laveste effektive dosis. Den mængde, der skal injiceres, bør bestemmes ud fra barnets vægt samt indgrebets omfang.

Anbefalingerne om lavere doser til patienter med nyresygdomme, leversygdomme og plasmacholinesterasemangel samt ældre patienter bibeholdes. Udsagnet vedrørende risikoen for mulig akkumulering af lægemidlet, som kan medføre toksicitet hos disse populationer, støttes dog af CHMP.

Der var forskelle i de terminologi, der blev anvendt i lokale produktresuméer, vedrørende administrationsmåde, aspirationsteknik, injektionshastighed og forsigtighedsregler før brug. CHMP støttede ikke udeladelse af ordlyden om, at administration i betændte eller inficerede væv skal undgås, da injektion af lokale anæstetika i sådanne væv kan medføre, at anæstetikummets effektivitet nedsættes. Hastigheden på 1 ml/min vurderes at være optimal, da den hverken

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.

fremkalder vævsskader under eller efter anæsthesien eller alvorlige reaktioner i tilfælde af utilsigtet intravaskulær injektion.

Andre punkter i produktresuméet

Data, der underbygger de kontraindikationer, der er anført i produktresuméets pkt. 4.3, blev diskuteret med indehaverne af markedsføringstilladelserne, og CHMP var enig i det givne rationale for at bibeholde dem i produktresuméet for patienter med kendt overfølsomhed over for articain, adrenalin eller et eller flere af hjælpestofferne i det færdige produkt og for patienter med epilepsi, der ikke er tilstrækkeligt reguleret med behandling.

Pkt. 4.4 i produktresuméet (Advarsler) er blevet sammenfattet, så det indeholder følgende kategorier: Patienter med hjerte-karsygdom, epileptiske patienter, patienter med plasmacholinesterasemangel, patienter med nyresygdom, patienter med svær leversygdom, patienter med myasthenia gravis, som behandles med acetylcholinesterasehæmmere, patienter med porfyri, patienter med samtidig behandling med halogenerede inhalerede anæstetika, patienter i behandling med antitrombotiske midler/antikoagulantia og ældre patienter. De vigtigste sikkerhedshensyn er risici i forbindelse med centralnervesystemet og hjerte-karsystemet. I delpunktet forsigtighedsregler vedrørende brugen, er der medtaget forsigtighedsregler vedrørende utilsigtet intravaskulær injektion og risici i forbindelse med intraneural injektion.

Interaktion med andre lægemidler (pkt. 4.5 i produktresuméet) er blevet sammenfattet med hensyn til additive interaktioner med andre lokale anæstetika, sedativa, halogenerede, flygtige anæstetika, postganglionære adrenerge blokkere, non-selektive beta-adrenerge blokkere, tricykliske antidepressiva, catechol-O-methyl-transferasehæmmere, lægemidler, der forårsager arytmi, oxytociske lægemidler af ergot-typen, sympatomimetiske vasopressorer og phenothiaziner.

CHMP blev enige om en fælles ordlyd for fertilitet, graviditet og amning (pkt. 4.6 i produktresuméet) med data underbygget af prækliniske studier, og afviste detaljerede oplysninger vedrørende prækliniske studier, der ikke gav værdifulde oplysninger til læger og sundhedspersonale. Der foreligger ingen kliniske data fra mennesker vedrørende fertilitet og ammende mødre.

CHMP er nået til enighed om en harmoniseret version af pkt. 4.8 af produktresuméet vedrørende bivirkninger efter vurdering af data fra markedsføringstilladelsesindehaverens globale farmakovigilansdatabase og data fra faglitteraturen.

I pkt. 4.9 i produktresuméet vedrørende overdosering er to forskellige typer beskrevet: absolut og relativ overdosering. Der er opnået enighed om en harmoniseret beskrivelse af symptomerne på og håndteringen af overdosering. Der er på anmodning fra CHMP blevet tilføjet oplysninger om tid til debut og beskrivelse af langsom eller forsinket debut for overdosering.

Pkt. 2 (kvalitativ og kvantitativ sammensætning), 3 (lægemiddelform), 4.7 (virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner), 5.1 (farmakodynamiske egenskaber), 5.2 (farmakokinetiske egenskaber), 6.1 (hjælpestoffer), 6.2 (uforlideligheder), 6.3 (opbevaringstid), 6.4 (særlige opbevaringsforhold), 6.5 (emballagestype og pakningsstørrelser) og 6.6 (regler for bortskaffelse og anden håndtering) i produktresuméet er blevet opdateret i overensstemmelse med den respektive harmoniserede, kvalitetsrelaterede dokumentation i modul 3 og den nyeste QRD-skabelon.

Etikettering og indlægsseddel

De foretagne ændringer af produktresuméet blev konsekvent afspejlet i etiketteringen, idet nogle punkter blev overladt til national udfyldelse. Indlægssedlen blev ændret i overensstemmelse med

de foreslåede ændringer af produktresuméet. Der blev derudover foretaget nogle redaktionelle ændringer til forbedring af læsbarheden.

Modul 3 — kvalitet

Det færdige produkt præsenteres som en injektionsvæske, opløsning indeholdende artocainhydrochlorid 40 mg/ml og adrenalintartrat i 2 styrker: artocain/adrenalin 40/0,005 mg/ml og artocain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Øvrige indholdsstoffer omfatter natriummetabisulfit, natriumchlorid, dinatriumedetat og natriumhydroxid samt vand til injektionsvæske. De opdaterede afsnit i modul 3 omfatter: Aktivt stof, kontrol af det aktive stof, specifikation, færdigt produkt, beskrivelse af det færdige stof og det færdige stofs sammensætning, fremstilling, beskrivelse af fremstillingsprocessen og proceskontroller, procesvalidering og/eller -vurdering, kontrol af hjælpestoffer, kontrol af det færdige stof, specifikationer, analyseprocedurer, beholderens lukkemekanisme og stabilitet. Harmoniseringen af kvalitetsaspekterne for dette produkt vurderes at være acceptabel og tilstrækkeligt begrundet.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Baggrunden for denne indbringelsesprocedure var en harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen samt en harmonisering af modul 3 på anmodning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Ud fra vurderingen af forslag og besvarelser fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og efter drøftelser i udvalget, har CHMP endeligt vedtaget en harmoniseret ordlyd for produktinformationen og kvalitetsdokumentationen for Septanest og relaterede navne.

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for harmonisering af produktinformationen efter anmodning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.
- Udvalget behandlede de konstaterede divergenser i produktinformationen for Septanest og relaterede navne, hvad angår indikationer, dosering, kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen samt de øvrige punkter i produktinformationen.
- Udvalget gennemgik alle data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt til underbygning af den foreslåede harmonisering af produktinformationen.
- Udvalget gennemgik derudover den samlede dokumentation, som indehaveren af markedsføringstilladelse havde indsendt til støtte for det foreslåede harmoniserede afsnit om kvalitet (modul 3).
- Udvalget anså den harmoniserede produktinformation og kvalitetsdokumentation (modul 3) for Septanest og relaterede navne for at være acceptabel.

CHMP anbefalede ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktinformationen fremgår af bilag III for Septanest og relaterede navne (se bilag I).

CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for Septanest og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer af produktinformationen gennemføres.