

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Articain hemmt die Leitung von Nervenimpulsen, indem es die Natrium- (Na⁺) und Kaliumströme (K⁺) während der Fortleitung des Nervenaktionspotentials verringert oder blockiert. Das gefäßverengende Mittel (Adrenalin) vermindert die Gefäßdurchblutung an der Injektionsstelle und reduziert so die Resorptionsrate des Anästhetikums in den Kreislauf.

Septanest und zugehörige Bezeichnungen ist ein Kombinationspräparat mit fixer Dosierung, das Articainhydrochlorid 40 mg/ml sowie Adrenalintartrat enthält. Es ist in zwei Stärken erhältlich: Articain/Adrenalin 40/0,005 mg/ml und Articain/Adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Septanest und zugehörige Bezeichnungen ist in der Europäischen Union (EU) in Form von 57 Genehmigungen für das Inverkehrbringen zugelassen: 39 rein nationale Zulassungen und ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung unter Beteiligung von 9 Mitgliedstaaten (MS). Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden zwischen 1988 und 2017 erteilt, wobei ein ungleicher Informationsstand registriert wurde.

Am 4. Juni 2018 legte Septodont im Namen aller Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Europäischen Arzneimittel-Agentur eine Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG vor, um die nationale Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung, die Packungsbeilage und das Qualitätsmodul 3 der Arzneimittel Septanest und zugehörige Bezeichnungen zu harmonisieren (siehe Anhang I der Stellungnahme des CHMP).

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

In den nachstehenden Ausführungen wurden nur die wichtigsten Änderungen erörtert. Es wurden jedoch alle Abschnitte der Produktinformation harmonisiert.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Septanest und zugehörige Bezeichnungen ist zur lokalen oder lokoregionären Anästhesie im Zuge zahnärztlicher Verfahren bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 4 Jahren [oder einem Körpergewicht ab 20 kg (44 lbs)] angezeigt.

Die wichtigste Evidenz zur Unterstützung der Wirksamkeit im oben genannten Anwendungsgebiet stammt aus acht klinischen Studien, die bei Erwachsenen und Kindern durchgeführt wurden. Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, dass Articain 40 mg/ml mit 0,01 mg/ml oder mit 0,005 mg/ml Adrenalin bei Erwachsenen und Kindern über 4 Jahren als dentales Lokalanästhetikum wirksam ist. Außerdem hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bibliografische Daten aus Veröffentlichungen in Bezug auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakologie von Articain 40 mg/ml alleine oder mit Adrenalin bei dentaler Lokalanästhesie eingereicht. Darüber hinaus verwies der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Richtlinien der *American Academy of Paediatric Dentistry* (Amerikanische Akademie für Pädiatrische Zahnmedizin) zur Anwendung von Lokalanästhesie bei pädiatrischen Patienten der Zahnmedizin (2015), in denen Articain 40 mg/ml Lösung mit Adrenalin 0,01 mg/ml unter den injizierbaren Lokalanästhetika, die für Kinder in Erwägung gezogen werden können, aufgelistet ist.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug harmonisierte Dosierungsempfehlungen basierend auf den in klinischen Studien untersuchten und durch

pharmakodynamische und pharmakokinetische Daten gestützten Dosen vor. Dieser Vorschlag steht auch mit den internationalen, europäischen und nationalen Richtlinien in Einklang. Die in verschiedenen nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels empfohlenen Dosierungen variieren je nach Anwendungsgebiet und Patientengruppe (Erwachsene, Kinder und besondere Patientengruppen).

Für zahnmedizinische Routineverfahren bei Erwachsenen sollte die niedrigste Dosis, die eine wirksame Anästhesie erzielt, angewendet werden. Der Inhalt von bis zu einer Zylinderampulle mit Articain ist in der Regel ausreichend. Für umfassendere Verfahren können eine oder mehr Zylinderampullen erforderlich sein. Die Dosis sollte anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet werden und die Gesamtdosis für alle Injektionsstellen sollte die empfohlene Höchstdosis von 7,0 mg pro kg Körpergewicht bei einer empfohlenen absoluten Höchstdosis von bis zu 500 mg nicht überschreiten.

Die empfohlene Dosis wird durch klinische Daten sowie Daten aus der Literatur gestützt. Eine doppelblinde Crossover-Studie der Phase III zum Vergleich von Articain/Adrenalin 1:100 000 und 1:200 000 mit einer Gesamtmenge von 11,9 ml (1,7 ml in jeder der 7 Zylinderampullen) der jeweiligen Formulierung, die intraoral an die Probanden verabreicht wurde, zeigte, dass der Unterschied der Adrenalinkonzentration zu keinem signifikanten Unterschied bei den Plasmaspiegeln von Articain führte und keine Toxizität bei den Patienten beobachtet wurde. Eine übermäßige Plasmakonzentration von Articain kann zu kardiovaskulärer Toxizität führen, während erhöhte Adrenalinpiegel im Blut eine kardiovaskuläre Stimulation auslösen können. Daten, die nach intraoraler Verabreichung von Articain 40 mg/ml mit Adrenalin 0,01 mg/ml in der empfohlenen Höchstdosis für Articain gewonnen wurden, zeigten, dass die therapeutische Höchstdosis von 500 mg bei gesunden Patienten keine Zeichen einer Vergiftung (kardiovaskuläre Probleme) zur Folge hatte.

Die empfohlene Höchstdosis von 7 mg/ml Articain (mit einer absoluten Höchstdosis von 385 mg Articain bei einem gesunden Kind mit einem Körpergewicht von 55 kg) stimmt bei zahnmedizinischen Verfahren in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit den jüngsten Empfehlungen der *American Academy of Paediatric Dentistry* (Amerikanische Akademie für Pädiatrische Zahnmedizin) sowie der *European Academy of Paediatric Dentistry* (Europäische Akademie für Pädiatrische Zahnmedizin) überein. In ähnlicher Weise werteten Leith und Kollegen in einem Übersichtsartikel¹ zahlreiche Veröffentlichungen aus, die Articain bei Kindern einsetzten, und gelangten zu dem Schluss, dass 7 mg/kg Articain eine akzeptable Höchstdosis in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug angesichts des Fehlens einer Dosisfindungsstudie bei pädiatrischen Patienten vor, bei Kindern keine übliche Dosis anzugeben. Nur die Höchstdosis wurde in der Literatur und in den Richtlinien umfassend beschrieben und in der aktuellen Praxis anerkannt. Der CHMP war der Auffassung, dass Informationen über übliche Dosen wichtig sind, um eine Fehlinterpretation der Dosierungsempfehlungen und eine ausschließliche Anwendung der Höchstdosen zu verhindern. Der CHMP stellte fest, dass die übliche durchschnittliche Dosis von Articain nicht in klinischen Prüfungen ermittelt wurde. Allerdings weisen die bestehenden Daten darauf hin, dass Dosen von 2,4 bis 3,5 mg/kg bei den meisten pädiatrischen Patienten wirksam sind. Daher ist der CHMP der Meinung, dass angesichts des Fehlens von Daten aus klinischen Prüfungen für die üblichen Dosen in der pädiatrischen Patientengruppe in diesem Unterabschnitt der ungefähre Bereich einer üblichen wirksamen Dosis sowie eine Empfehlung zur Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis enthalten sein sollten. Die

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.

zu injizierende Menge sollte anhand des Gewichts des Kindes und des Umfangs des operativen Eingriffs bestimmt werden.

Die Empfehlungen zu niedrigeren Dosen bei Patienten mit Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen und Plasmacholinesterase-Mangel sowie bei älteren Patienten werden aufrechterhalten. Der Hinweis bezüglich des Risikos einer möglichen Anreicherung des Arzneimittels, die bei diesen Patientengruppen zu Toxizität führen kann, wurde jedoch vom CHMP befürwortet.

In den lokalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels variierte die Terminologie in Bezug auf die Art der Verabreichung, die Aspirationstechnik, die Injektionsgeschwindigkeit und die Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung. Der CHMP befürwortete es nicht, den Hinweis auf ein Vermeiden einer Verabreichung in entzündetes oder infiziertes Gewebe auszulassen, da eine Injektion von Lokalanästhetika in derartiges Gewebe zu einer verminderten Wirksamkeit der Anästhetika führen kann. Die Geschwindigkeit von 1 ml/Minute wird als optimal angesehen, da sie während oder nach der Anästhesie zu keinen Gewebeschäden und bei einer versehentlichen Injektion in Gefäße zu keinen schwerwiegenden Reaktionen führt.

Weitere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Die Daten zur Unterstützung der Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörtert und der CHMP stimmte der gelieferten Begründung für deren Beibehaltung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Articain, Adrenalin oder einem der sonstigen Bestandteile des Endprodukts in der Krankengeschichte sowie bei Patienten mit Epilepsie, die durch eine Behandlung nicht angemessen kontrolliert ist, zu.

Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Warnhinweise) wurde in die folgenden Kategorien zusammengefasst: Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Epilepsie-Patienten, Patienten mit Plasmacholinesterase-Mangel, Patienten mit Nierenerkrankung, Patienten mit schweren Lebererkrankungen, Patienten mit Myasthenia gravis, die mit Acetylcholinesterase-Hemmern behandelt werden, Patienten mit Porphyrie, Patienten, die gleichzeitig mit halogenierten Inhalationsanästhetika behandelt werden, Patienten, die eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern/Gerinnungshemmern erhalten, ältere Patienten. Die wichtigsten Sicherheitsbedenken sind Risiken im Zusammenhang mit dem Zentralnerven- und dem kardiovaskulären System. Im Unterabschnitt mit den Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung werden Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf Risiken im Zusammenhang mit einer unbeabsichtigten Injektion in Gefäße sowie Risiken im Zusammenhang mit einer intraneuralen Injektion aufgenommen.

Die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) wurden in additive Wechselwirkungen mit anderen Lokalanästhetika, Sedativa, halogenierten volatilen Anästhetika, postganglionären adrenergen Blockern, nicht-selektiven beta-adrenergen Blockern, trizyklischen Antidepressiva, Hemmern der Catechol-O-Methyltransferase, Arzneimitteln, die Arrhythmien verursachen, Wehenmitteln vom Ergottyp, sympathomimetischen Vasopressoren oder Phenothiazinen zusammengefasst.

Der CHMP vereinbarte einen gemeinsamen Wortlaut zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), der durch Daten aus präklinischen Studien unterstützt wird, wobei detaillierte Informationen in Bezug auf die präklinischen Studien, die keine nützlichen Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe enthalten, abgelehnt wurden. Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität und zu stillenden Müttern beim Menschen vor.

Der CHMP vereinbarte nach Beurteilung der Daten aus der globalen Pharmakovigilanz-Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie aus der Literatur eine

harmonisierte Version von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Bezug auf die Nebenwirkungen.

In Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Überdosierung sind zwei verschiedene Arten beschrieben: absolute und relative Überdosierung. Es wurden eine harmonisierte Beschreibung der Symptome und der Behandlung einer Überdosierung beschlossen. Informationen über die Zeit bis zum Auftreten sowie eine Beschreibung eines verlangsamten oder verzögerten Auftretens bei Überdosierungen wurden auf Ersuchen des CHMP aufgenommen.

Die Abschnitte 2 (Qualitative und quantitative Zusammensetzung), 3 (Darreichungsform), 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen), 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften), 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften), 6.1 (Liste der sonstigen Bestandteile), 6.2 (Inkompatibilitäten), 6.3 (Dauer der Haltbarkeit), 6.4 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung), 6.5 (Art und Inhalt des Behältnisses) und 6.6 (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden gemäß ihrer jeweiligen harmonisierten Qualitätsdokumentation in Modul 3 sowie in Übereinstimmung mit der neuesten QRD-Vorlage aktualisiert.

Etikettierung und Packungsbeilage

Die an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurden in der Etikettierung durchgängig berücksichtigt, wobei einige Abschnitte der nationalen Ausfüllung überlassen wurden. Die Packungsbeilage wurde in Einklang mit den an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen aktualisiert. Außerdem wurden einige redaktionelle Änderungen vorgenommen, um die Verständlichkeit zu verbessern.

Modul 3 – Qualität

Das Fertigarzneimittel ist als Injektionslösung mit Articainhydrochlorid 40 mg/ml und Adrenalartrat in zwei Stärken erhältlich: Articain+Adrenalin 40/0,005 mg/ml und Articain+Adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Zu den sonstigen Bestandteilen gehören Natriummetabisulfit, Natriumchlorid, Dinatriumedetat, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Die aktualisierten Abschnitte von Modul 3 sind: Wirkstoff, Kontrolle des Wirkstoffs, Spezifikation, Fertigarzneimittel, Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels, Herstellung, Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen, Prozessvalidierung und/oder -bewertung, Kontrolle der Hilfsstoffe, Kontrolle des Fertigarzneimittels, Spezifikationen, analytische Verfahren, Behältnis und Verschlusssystem und Stabilität. Die Harmonisierung der qualitativen Gesichtspunkte dieses Arzneimittels wird als akzeptabel und angemessen begründet erachtet.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

Die Grundlage für dieses Befassungsverfahren war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage sowie eine Harmonisierung von Modul 3 auf Ersuchen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Erörterungen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP den harmonisierten Wortlaut der Produktinformation und der Qualitätsdokumentation für Septanest und zugehörige Bezeichnungen.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG bezüglich der Harmonisierung der Produktinformation, wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gefordert;
- Der Ausschuss berücksichtigte die in der Benachrichtigung ermittelten Abweichungen für Septanest und zugehörige Bezeichnungen für die Indikationen, die Dosierung, die Gegenanzeigen, die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie für die übrigen Abschnitte der Produktinformation;
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformation;
- Darüber hinaus prüfte der Ausschuss die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Stützung der vorgeschlagenen harmonisierten Qualitätsdokumentation (Modul 3) vorgelegten Daten;
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die harmonisierte Produktinformation und Qualitätsdokumentation (Modul 3) für Septanest und zugehörige Bezeichnungen akzeptabel sind;

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Produktinformation für Septanest und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind.

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Septanest und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen, weiterhin positiv ist.