

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η αρτικάϊνη αναστέλλει τη μετάδοση των νευρικών ώσεων μειώνοντας ή αναστέλλοντας τη ροή νατρίου και καλίου κατά την αγωγή του δυναμικού ενεργείας των νευρών. Το αγγειοσυσταλτικό μειώνει την αγγειακή αιμάτωση στο σημείο της ένεσης και, κατά συνέπεια, μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης του αναισθητικού στην κυκλοφορία.

Το Septanest και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει υδροχλωρική αρτικάϊνη 40 mg/ml και τρυγική αδρεναλίνη. Διατίθεται σε 2 περιεκτικότητες: αρτικάϊνη/αδρεναλίνη 40/0,005 mg/ml και αρτικάϊνη/αδρεναλίνη 40/0,01 mg/ml.

Το Septanest και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) και έχει λάβει 57 άδειες κυκλοφορίας, 39 άδειες κυκλοφορίας που χορηγήθηκαν αποκλειστικά σε εθνικό επίπεδο και μία άδεια στο πλαίσιο διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης σε 9 κράτη μέλη. Οι άδειες κυκλοφορίας χορηγήθηκαν από το 1988 έως το 2017, οι δε πληροφορίες που καταχωρήθηκαν σε αυτές είναι ανομοιογενείς.

Στις 4 Ιουνίου 2018 η Septodont, εκ μέρους όλων των κατόχων άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), κίνησε ενώπιον του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων διαδικασία παραπομπής, σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με στόχο την εναρμόνιση της εθνικής περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), της επισήμανσης, του φύλλου οδηγιών χρήσης και της τεκμηρίωσης της ποιότητας στην ενότητα 3 για το φαρμακευτικό προϊόν Septanest και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι της γνώμης της CHMP).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Ακολουθώς εξετάζονται αναλυτικά μόνο οι μείζονες αλλαγές. Ωστόσο, όλες οι παράγραφοι των πληροφοριών προϊόντος (ΠΠ) έχουν εναρμονιστεί.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Septanest και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του ενδείκνυνται για την τοπική και τοποπεριοχική αναισθησία σε οδοντιατρικές επεμβάσεις σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών (ή με σωματικό βάρος άνω των 20 κιλών).

Οι βασικές αποδείξεις για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας της προαναφερόμενης ένδειξης προκύπτουν από 8 κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε ενήλικες και παιδιά. Τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών καταδεικνύουν ότι η αρτικάϊνη 40 mg/mL με 0,01 mg/mL ή 0,005 mg/mL αδρεναλίνη είναι αποτελεσματική ως τοπικό οδοντιατρικό αναισθητικό σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών. Επιπλέον, ο ΚΑΚ υπέβαλε βιβλιογραφικά δεδομένα από δημοσιεύσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τη φαρμακολογία της αρτικάϊνης 40 mg/mL ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με αδρεναλίνη στην τοπική οδοντιατρική αναισθησία. Επιπλέον, ο ΚΑΚ αναφέρθηκε στις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής Οδοντιατρικής σχετικά με τη χρήση τοπικών αναισθητικών σε παιδιατρικούς οδοντιατρικούς ασθενείς (2015), σύμφωνα με τις οποίες το διάλυμα αρτικάϊνης 40 mg/mL και αδρεναλίνης 0,01 mg/mL περιλαμβάνεται στον κατάλογο με τα ενέσιμα τοπικά αναισθητικά που μπορούν να χορηγηθούν σε παιδιά.

Παράγραφος 4.2 – Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ο ΚΑΚ πρότεινε την εναρμόνιση των δοσολογικών συστάσεων βάσει των δόσεων που μελετήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και υποστηρίζονται από φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα. Η

πρόταση αυτή εναρμονίζεται επίσης με τις διεθνείς, ευρωπαϊκές και εθνικές κατευθυντήριες γραμμές. Οι συνιστώμενες δόσεις σε διάφορες εθνικές ΠΧΠ ποικίλλουν ανάλογα με την ένδειξη και την ομάδα του πληθυσμού (ενήλικες, παιδιά και ειδικό πληθυσμοί).

Για τις οδοντιατρικές επεμβάσεις ρουτίνας σε ενήλικες πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δόση επίτευξης αποτελεσματικής αναισθησίας. Το περιεχόμενο έως και ενός φυσιγγίου αρτικάϊνης συνήθως επαρκεί. Για πιο εκτεταμένες επεμβάσεις ενδέχεται να απαιτούνται ένα ή περισσότερα φυσιγγία. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς, η δε συνολική δόση σε όλα τα σημεία χορήγησης ένεσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 7,0 mg ανά κιλό σωματικού βάρους με απόλυτη μέγιστη συνιστώμενη δόση τα 500 mg.

Η συνιστώμενη δόση υποστηρίζεται από κλινικά και βιβλιογραφικά δεδομένα. Μια διασταυρούμενη, διπλή τυφλή μελέτη φάσης III, για τη σύγκριση της αρτικάϊνης/αδρεναλίνης 1:100.000 και 1:200.000, με συνολικά 11,9 mL (1,7 mL σε κάθε ένα από τα 7 φυσιγγία) εκάστου σκευάσματος που χορηγείται ενδοστοματικά σε κάθε υποκείμενο, έδειξε ότι η διαφορά στη συγκέντρωση αδρεναλίνης δεν οδήγησε σε σημαντική διαφορά των επιπέδων της αρτικάϊνης στο πλάσμα και ότι καμία τοξικότητα δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς. Οι υπερβολικές συγκεντρώσεις αρτικάϊνης στο πλάσμα ενδέχεται να προκαλέσουν καρδιαγγειακή τοξικότητα, ενώ τα υψηλά επίπεδα αδρεναλίνης στο αίμα ενδέχεται να προκαλέσουν καρδιαγγειακή διέγερση. Τα δεδομένα που προέκυψαν μετά από την ενδοστοματική χορήγηση αρτικάϊνης 40 mg/mL με αδρεναλίνη 0,01 mg/mL στη μέγιστη συνιστώμενη δόση αρτικάϊνης έδειξαν ότι η μέγιστη θεραπευτική δόση των 500 mg δεν είχε καμία ένδειξη τοξίνωσης (καρδιαγγειακά ζητήματα) σε υγιείς ασθενείς.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση των 7 mg/kg αρτικάϊνης (με απόλυτη μέγιστη δόση 385 mg αρτικάϊνης για ένα υγιές παιδί σωματικού βάρους 55 kg) για οδοντιατρικές επεμβάσεις σε παιδιατρικούς πληθυσμούς εναρμονίζεται με τις τελευταίες συστάσεις της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Παιδιατρικής Οδοντιατρικής. Παρομοίως, στην επισκόπηση των Leith and colleagues¹, οι συγγραφείς ανέλυσαν πολυάριθμες δημοσιεύσεις σχετικά με τη χρήση αρτικάϊνης σε παιδιά, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η δόση 7 mg/kg αρτικάϊνης είναι μια αποδεκτή μέγιστη δόση στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ο ΚΑΚ πρότεινε να μην προσδιορισθεί η συνήθης δόση σε παιδιά λόγω έλλειψης μελέτης για την επιλογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς. Στη βιβλιογραφία και στις κατευθυντήριες γραμμές γίνεται εκτενής αναφορά μόνο στη μέγιστη δόση, η οποία αναγνωρίζεται και στην τρέχουσα πρακτική. Η CHMP έκρινε ότι οι πληροφορίες σχετικά με τις συνήθεις δόσεις είναι σημαντικές για την αποφυγή παρερμηνείας των συστάσεων δοσολογίας και της χρήσης μόνο των μέγιστων δόσεων. Η CHMP επισήμανε ότι η συνήθης μέση δόση αρτικάϊνης δεν τεκμηριώθηκε σε κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, τα υφιστάμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι δόσεις που κυμαίνονται από 2,4 έως 3,5 mg/kg είναι αποτελεσματικές για τους περισσότερους παιδιατρικούς ασθενείς. Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι ελλείπει δεδομένων από κλινικές δοκιμές για τις συνήθεις δόσεις σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, το κατά προσέγγιση εύρος των συνήθων αποτελεσματικών δόσεων πρέπει να προσδιορίζεται στη συγκεκριμένη υποπαράγραφο, όπως επίσης και η σύσταση για χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης. Η ποσότητα προς έγχυση καθορίζεται με βάση το βάρος του παιδιού και τη σοβαρότητα της επέμβασης.

Οι συστάσεις για χαμηλότερες δόσεις σε ασθενείς με νεφρικές διαταραχές, ηπατικές διαταραχές, ανεπάρκεια χολινεστεράσης πλάσματος και σε ηλικιωμένους ασθενείς διατηρούνται. Ωστόσο, η δήλωση σχετικά με τον κίνδυνο πιθανής συσσώρευσης του προϊόντος, η οποία συνεπάγεται τοξικότητα στους εν λόγω πληθυσμούς, εγκρίθηκε από την CHMP.

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.

Η ορολογία που χρησιμοποιήθηκε στις τοπικές ΠΧΠ σχετικά με τη μέθοδο χορήγησης, την τεχνική αναρρόφησης, τον ρυθμό έγχυσης και τις προφυλάξεις πριν από τη χρήση, παρουσίαζε διαφορές. Όσον αφορά τη διατύπωση περί αποφυγής χορήγησης σε φλεγμαίνοντες ή μολυσμένους ιστούς διότι η έγχυση τοπικών αναισθητικών σε τέτοιους ιστούς ενδέχεται να προκαλέσει μειωμένη αποτελεσματικότητα του αναισθητικού, η CHMP δεν ενέκρινε την παράλειψή της. Ο ρυθμός χορήγησης 1 ml/min θεωρείται βέλτιστος διότι δεν προκαλεί βλάβη στους ιστούς κατά τη διάρκεια ή μετά την αναισθησία, ούτε άλλη σοβαρή αντίδραση σε περίπτωση ακούσιας ενδοαγγειακής έγχυσης.

Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ

Τα δεδομένα προς στήριξη των αντενδείξεων που περιλαμβάνονται στην παράγραφο 4.3 της ΠΧΠ αναλύθηκαν από τους ΚΑΚ και η συλλογιστική που υποβλήθηκε για τη διατήρησή τους στην ΠΧΠ εγκρίθηκε από την CHMP για τους ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην αρτικαΐνη, στην αδρεναλίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του τελικού προϊόντος, καθώς και σε ασθενείς με επιληψία που δεν ελέγχεται επαρκώς με θεραπευτική αγωγή.

Η παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ (Προειδοποιήσεις) συνοψίστηκε ώστε να περιλαμβάνει τις ακόλουθες κατηγορίες: ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, επιληπτικοί ασθενείς, ασθενείς με ανεπάρκεια χολινεστεράσης πλάσματος, ασθενείς με νεφρική νόσο, ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο, ασθενείς με μυασθένεια gravis που λαμβάνουν αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης, ασθενείς με πορφυρία, ασθενείς που λαμβάνουν συντρέχουσα θεραπεία με αλογονωμένα εισπνεόμενα αναισθητικά, ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά/αντιπηκτικά και ηλικιωμένοι ασθενείς. Οι σημαντικότερες ανησυχίες για την ασφάλεια έγκεινται στους κινδύνους που συνδέονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα και το καρδιαγγειακό σύστημα. Στην υποπαράγραφο «Προφυλάξεις κατά τη χρήση» περιλαμβάνονται προφυλάξεις σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τυχαία ενδοαγγειακή έγχυση και τους κινδύνους που συνδέονται με ενδονευρική έγχυση.

Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (παράγραφος 4.5 της ΠΧΠ) συνοψίζονται σε προσθετικές αλληλεπιδράσεις με άλλα τοπικά αναισθητικά, ηρεμιστικά, αλογονωμένα πτητικά αναισθητικά, μεταγαγγλιακούς αδρενεργικούς αποκλειστές, μη εκλεκτικούς β-αδρενεργικούς αποκλειστές, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης, φάρμακα που προκαλούν αρρυθμίες, φάρμακα ωκυτοκίνης τύπου ερυσιβώδους ολύρας, συμπαθομιμητικά αγγειοσυσπαστικά και φαινοθειαζίνες.

Η CHMP συμφώνησε σε μια κοινή διατύπωση για τη γονιμότητα, κύηση και γαλουχία (παράγραφος 4.6 της ΠΧΠ) με δεδομένα από προκλινικές μελέτες, απορρίπτοντας τις λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις προκλινικές μελέτες που δεν παρείχαν τις κατάλληλες πληροφορίες για τους επαγγελματίες της υγείας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα και τις θηλάζουσες μητέρες στον άνθρωπο.

Μια εναρμονισμένη έκδοση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες εγκρίθηκε από την CHMP κατόπιν αξιολόγησης των στοιχείων της γενικής βάσης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνωσης του ΚΑΚ και της βιβλιογραφίας.

Στην παράγραφο 4.9 της ΠΧΠ σχετικά με την υπερδοσολογία, περιγράφονται δύο διαφορετικοί τύποι: η απόλυτη και η σχετική υπερδοσολογία. Εγκρίθηκε μια εναρμονισμένη περιγραφή των συμπτωμάτων και της διαχείρισης της υπερδοσολογίας. Κατόπιν αιτήματος της CHMP συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο έναρξης, καθώς και περιγραφή της βραδείας ή καθυστερημένης έναρξης της υπερδοσολογίας.

Οι παράγραφοι 2 (Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση), 3 (Φαρμακοτεχνική μορφή), 4.7 (Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων), 5.1 (Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες), 5.2 (Φαρμακοκινητικές ιδιότητες), 6.1 (Κατάλογος εκδόχων), 6.2 (Ασυμβατότητες), 6.3 (Διάρκεια ζωής), 6.4 (Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος) 6.5 (Φύση και συστατικά του περιέκτη) και 6.6 (Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός) της ΠΧΠ αποτέλεσαν αντικείμενο επικαιροποίησης σύμφωνα με την αντίστοιχη εναρμονισμένη τεκμηρίωση της ποιότητας

που προβλέπεται στην Ενότητα 3 και σύμφωνα με το ισχύον πρότυπο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας.

Επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Οι αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση. Ωστόσο, ορισμένες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο. Το φύλλο οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκε σύμφωνα με τις προτεινόμενες αλλαγές στην ΠΧΠ. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν ορισμένες συντακτικές αλλαγές προκειμένου το φύλλο οδηγιών χρήσης να γίνει πιο κατανοητό.

Ενότητα 3 - Ποιότητα

Το τελικό προϊόν έχει τη μορφή διαλύματος προς έγχυση και περιέχει υδροχλωρική αρτικαΐνη 40 mg/ml και τρυγική αδρεναλίνη σε 2 περιεκτικότητες: αρτικαΐνη/αδρεναλίνη 40/0,005 mg/ml και αρτικαΐνη/αδρεναλίνη 40/0,01 mg/ml.

Τα άλλα συστατικά είναι πυροθειώδες νάτριο, χλωριούχο νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα. Στις επικαιροποιημένες παραγράφους της ενότητας 3 περιλαμβάνονται οι εξής πληροφορίες: δραστική ουσία, έλεγχος δραστικής ουσίας, προδιαγραφή, τελικό προϊόν, περιγραφή και σύνθεση της τελικής ουσίας, παρασκευή, περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας, έγκριση ή/και αξιολόγηση της διεργασίας, έλεγχος εκδόχων, έλεγχος τελικής ουσίας, προδιαγραφές, διαδικασίες ανάλυσης, σύστημα κλεισίματος περιέκτη και σταθερότητα. Η εναρμόνιση των ζητημάτων ποιότητας του προϊόντος θεωρείται αποδεκτή και επαρκώς τεκμηριωμένη.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Σκοπός της παρούσας διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης, καθώς και η εναρμόνιση της Ενότητας 3 κατόπιν αιτήματος του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την αξιολόγηση των προτάσεων και των απαντήσεων των κατόχων αδειών κυκλοφορίας και κατόπιν των συζητήσεων της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε την εναρμονισμένη διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος και την τεκμηρίωση της ποιότητας του Septanest και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του.

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή δυνάμει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK για την εναρμόνιση των πληροφοριών του προϊόντος που ζήτησε ο Κάτοχος της Άδειας κυκλοφορίας.
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν στις πληροφορίες του προϊόντος για το Septanest και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά τις παραγράφους για τις ενδείξεις, τη δοσολογία, τις αντενδείξεις, τις ειδικές προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος.
- Η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος.

- Επιπλέον, η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των εγγράφων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς στήριξη της προτεινόμενης εναρμονισμένης τεκμηρίωσης της ποιότητας του προϊόντος (Ενότητα 3).
- Η επιτροπή έκρινε αποδεκτές τις εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντων και την τεκμηρίωση της ποιότητας του προϊόντος (Ενότητα 3) για το Septanest και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες οι πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα III για το Septanest και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I).

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Septanest και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.