

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Artikaiin pärsib närviimpulsside ülekandumist, vähendades või blokeerides naatriumi- (Na^+) ja kaaliumiioonide (K^+) liikumist aktsioonipotentsiaali levimisel närvirakus. Vasokonstriktor vähendab veresoonte perfusiooni süstekohas ja aeglustab seeläbi anesteetikumi vereringesse imendumise kiirust.

Septanest ja sarnased nimetused on fikseeritud annusega kombinatsioonravim, mis sisaldab 40 mg/ml artikaiinvesinikkloriidi ja adrenaliintartraati. Ravimit turustatakse kahes tugevuses: artikaiin/adrenaliin 40/0,005 mg/ml ja artikaiin/adrenaliin 40/0,01 mg/ml.

Septanesti ja sarnaste nimetuste müügilube on Euroopa Liidus (EL) kokku 57, neist 39 on üksnes riiklikud müügiload ning 9 riigis on müügiluba antud vastastikuse tunnustamise menetluse alusel. Müügiload on antud ajavahemikus 1988–2017, seejuures on registreeritud teabe tase ebahütlane.

4. juunil 2018 esitas Septodont kõigi ravimi müügiloa hoidjate nimel Euroopa Ravimiametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase esildise, et ühtlustada ravimi Septanest ja sarnaste nimetuste (vt inimravimite komitee arvamuse I lisa) ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistus, pakendi infoleht ja kvaliteedimoodul 3.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Allpool on esitatud üksnes kõige tähtsamate muudatuste üksikasjad. Kõik ravimiinfo lõigud on ühtlustatud.

Lõik 4.1 – Näidustused

Septanest ja sarnased nimetused on näidustatud lokaal- ja lokoregionaalanesteesiaks hambaraviprotseduuride korral täiskasvanutel, noorukitel ning üle 4-aastastel lastel (või lastel kehamassiga üle 20 kg).

Peamised tõendid efektiivsuse kohta eespool nimetatud näidustusel on saadud täiskasvanutel ja lastel korraldatud 8 kliinilisest uuringust. Nende uuringute tulemused tõendavad, et 40 mg/ml artikaiini koos 0,01 mg/ml või 0,005 mg/ml adrenaliiniga on lokaalanesteetikumina efektiivne täiskasvanutel ja üle 4-aastastel lastel. Lisaks on müügiloa hoidja esitanud meditsiinikirjanduses avaldatud andmed 40 mg/ml artikaiini efektiivsuse, ohutuse ja farmakoloogia kohta kasutamisel koos adrenaliiniga või ilma hambaraviprotseduuride lokaalanesteesiaks. Peale selle viitas müügiloa hoidja Ameerika Ühendriikide lastehambaraarstide akadeemia suunistele lokaalanesteesia kasutamise kohta laste hambaravis (2015), milles on lastel kasutatavate süstitavate lokaalanesteetikumidena loetletud 40 mg/ml artikaiini lahus koos 0,01 mg/ml adrenaliiniga.

Lõik 4.2 — Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Müügiloa hoidja esitas ühtlustatud annustamissoovitused, mis põhinevad kliinilistes uuringutes uuritud annustel ning mida toetavad farmakodünaamika ja farmakokineetika andmed. See ettepanek on kooskõlas ka rahvusvaheliste, Euroopa ja riiklike suunistega. Eri riikide ravimi omaduste kokkuvõtetes on soovitatud annused iga näidustuse ja patsientide rühma (täiskasvanud, lapsed ja patsientide eripopulatsioonid) korral erinevad.

Täiskasvanute tavapärase hambaraviprotseduuride korral tuleb kasutada kõige väiksemat annust, mis tagab efektiivse anesteesia. Tavaliselt piisab kuni ühe artikaiini sisaldava kolbampulli sisust.

Ulatuslikumate protseduuride korral võib olla vaja kasutada üht või mitut kolbampulli. Annus tuleb arvutada patsiendi kehamassi järgi ja kõigis süstekohtades kasutatud koguanus ei tohi ületada maksimaalset soovitatavat annust 7,0 mg kehamassi kilogrammi (mg/kg) kohta ning maksimaalset soovitatavat absoluutannust 500 mg.

Seda soovitatavat annust toetavad kliinilised andmed ja kirjandusandmed. III faasi topeltpime ristuuring (ravimivahetusuuring), milles võrreldi artikaiini/adrenaliini vahekorras 1 : 100 000 ja 1 : 200 000 ning milles kokku manustati kumbagi formulatsiooni intraoraalselt 11,9 ml (1,7 ml igast 7 kolbampullist), näitas, et adrenaliinikontsentratsiooni erinevus ei põhjustanud olulist erinevust artikaiini plasmakontsentratsioonides ja et patsientidel ei täheldatud toksilisusnähte. Liiga suur artikaiini plasmakontsentratsioon võib põhjustada kardiovaskulaarset toksilisust, samas võib vere suur adrenaliinisaldus põhjustada kardiovaskulaarsüsteemi stimulatsiooni. Andmed, mis on saadud pärast 40 mg/ml artikaiini intraoraalset manustamist koos 0,01 mg/ml adrenaliiniga artikaiini soovitatavas maksimumannuses, näitasid, et maksimaalne terapeutiline annus 500 mg ei põhjusta tervetel patsientidel intoksikatsiooni nähte (kardiovaskulaarsed probleemid).

Soovitatav maksimumannus 7 mg/kg artikaiini (kehamassiga 55 kg terve lapse absoluutne maksimumannus on 385 mg artikaiini) laste hambaraviprotseduuridel on kooskõlas Ameerika Ühendriikide ja Euroopa lastehambaraarstide akadeemia uusimate soovitustega. Hiljutises ülevaateartiklis analüüsisid Leith jt¹ mitut artiklit, mis käsitlesid artikaiini kasutamist lastel, ning jõudsid järeldusele, et 7 mg/kg artikaiini on lastel vastuvõetav maksimumannus.

Müügiloa hoidja tegi ettepaneku jätta täpsustamata lastel kasutatav tavaannus, sest lastel ei ole korraldatud annuse valimise uuringut. Kirjanduses ja juhendites on siiski sageli esitatud maksimumannus, mis on heakskiidetud praeguses tavapraktikas. Inimravimite komitee leidis, et tavaannuste teave on tähtis, et vältida annustamissoovituste väärtõlgendamist ja ainult maksimumannuste kasutamist. Inimravimite komitee märkis, et kliinilistes uuringutes ei ole määratud artikaiini keskmist tavaannust. Olemasolevad andmed viitavad siiski, et enamikul lastest on efektiivsed annused vahemikus 2,4–3,5 mg/kg. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et kliiniliste uuringute andmete puudumisel tavaannuste kohta lastel tuleb käesolevas alamlõigus välja tuua efektiivsete tavaannuste ligikaudne vahemik koos soovitusena kasutada väikseimat efektiivset annust. Süstitav kogus määratakse lapse kehamassi ja protseduuri ulatuse alusel.

Ravimiteabes jäetakse alles soovitus kasutada vähendatud annuseid neerupuudulikkuse, maksahäirete või plasma koliinesteraasi vaegusega patsientidel ning eakatel patsientidel. Inimravimite komitee kinnitas siiski seisukohta nimetatud patsiendipopulatsioonides ravimi võimaliku kuhjumise riski kohta, mis võib põhjustada toksilisust.

Kohalikes ravimi omaduste kokkuvõtetes kasutati eri terminoloogiat manustamisviisi, aspireerimistehnika, süstimiskiiruse ja kasutamiseelsete ettevaatusabinõude kohta. Inimravimite komitee ei kinnitanud sõnastuse väljajätmist seoses manustamise vältimisega põletikulistesse või nakatunud kudedesse, sest lokaalanesteetikumide süstimine sellistesse kudedesse võib põhjustada anesteetikumide efektiivsuse vähenemist. Optimaalse süstimiskiirusena käsitatakse kiirust 1 ml/min, sest see ei tekita anesteesia ajal ega pärast seda koekahjustusi ega muid raskeid kõrvaltoimeid veresoonte juhusliku süstimise korral.

Ravimi omaduste kokkuvõtte muud lõigud

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.

Müügiloa hoidjad arutasid ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.3 sisalduvaid vastunäidustusi toetavaid andmeid ja inimravimite komitee nõustus esitatud põhjendustega nende säilitamiseks ravimi omaduste kokkuvõttes patsientide jaoks, kellel on anamneesis ülitundlikkus artikaiini, adrenaliini või ravimi mis tahes abiaine suhtes, ning epilepsiaga patsientide jaoks, kelle haigus ei ole raviga piisavalt ohjatud.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 („Hoiatused“) on järgmiste patsiendikategooriate andmete kokkuvõte: kardiovaskulaarsüsteemi häiretega patsiendid, epilepsiaga patsiendid, plasma koliinesteraasi vaegusega patsiendid, neeruhaigusega patsiendid, raske maksahaigusega patsiendid, atsetüülkoliini esteraasi inhibiitoritega ravitavad *myasthenia gravis*’ega patsiendid, porfüüriaga patsiendid, halogeenitud inhaleeritavate anesteetikumidega ravitavad patsiendid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega / antikoagulantidega ravitavad patsiendid ja eakad patsiendid. Kõige tähtsamad ohutusprobleemid on riskid, mis on seotud kesknärvisüsteemi ja kardiovaskulaarsüsteemiga. Alalõiku „Ettevaatusabinõud kasutamisel“ on lisatud ettevaatusabinõud seoses veresoonde või närvi juhusliku süstimise riskiga.

Lõigus „Koostoimed teiste ravimitega“ (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.5) on kokkuvõte aditiivsete koostoimete kohta muude lokaalanesteetikumide, rahustite, halogeenitud lenduvate anesteetikumide, postganglionaarsete adrenoblokaatorite, mittesedatiivsete beetablokaatorite, tritsükliliste antidepressantide, katehhool-O-metüültransferaasi inhibiitorite, südame rütmihäireid põhjustavate ravimite, ergotamiini tüüpi oksütotsiinilaadset toimet avaldavate ravimite, sümpatomimeetiliste vasopressorite ja fenotiasiiniga.

Inimravimite komitee leppis kokku ühises sõnastuses fertiilsuse, raseduse ja imetamise kohta (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.6), mida toetasid prekliinilistest uuringutest saadud andmed, samas lükati tagasi üksikasjalik teave prekliiniliste uuringute kohta, mis ei andnud tervishoiutöötajatele väärtuslikku teavet. Kliinilised andmed fertiilsuse ja imetamise kohta inimestel puuduvad.

Pärast müügiloa hoidja ülemaailmse ravimiohutuse järelevalve andmebaasi andmete ja kirjanduse andmete hindamist kiitis inimravimite komitee heaks ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 ühtlustatud versiooni kõrvalnähtude kohta.

Lõigus 4.9 („Üleannustamine“) on kirjeldatud kaht eri tüüpi üleannustamist – absoluutset ja suhtelist üleannustamist. Lepiti kokku sümptomite kirjelduse ja üleannustamise ravi ühtlustamise osas. Inimravimite komitee nõudel on lisatud teave üleannustamise sümptomite ilmnemise aja kohta ning aeglase või hilise algusega üleannustamishäirete kirjeldus.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 2 („Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis“), 3 („Ravimvorm“), 4.7 („Toime reaktsioonikiirusele“), 5.1 („Farmakodünaamilised omadused“), 5.2 („Farmakokineetilised omadused“), 6.1 („Abiainete loetelu“), 6.2 („Sobimatus“), 6.3 („Kõlblikkusaeg“), 6.4 („Säilitamise eritingimused“), 6.5 („Pakendi iseloomustus ja sisu“) ja 6.6 („Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks“) on ajakohastatud kooskõlas moodulis 3 esitatud vastavate ühtlustatud kvaliteedidokumentidega ning kooskõlas viimase ORD malliga.

Pakendi märgistus ja pakendi infoleht

Ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtud muudatused viidi järjekindlalt sisse ka pakendi märgistusse, mõned lõigud jäeti täitmiseks riiklikul tasandil. Pakendi infolehte muudeti kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtud muudatustega. Lisaks tehti loetavuse parandamiseks mõned toimetusslikku laadi muudatused.

Moodul 3 – Kvaliteet

Valmistoode on süstelahus, mis sisaldab 40 mg/ml artikaiinvesinikkloriidi ja kahes eri tugevuses adrenaliintartraati: artikaiin/adrenaliin 40/0,005 mg/ml ja artikaiin/adrenaliin 40/0,01 mg/ml.

Muud koostisained on naatriummetabisulfit, naatriumkloriid, dinaatriumedetaat ja naatriumhüdroksiid ning süstevesi. Mooduli 3 ajakohastatud osad hõlmavad järgmist: toimeaine, toimeaine kontroll, spetsifikatsioon, valmistoode, valmisaine kirjeldus ja koostis, tootmine, tootmisprotsessi kirjeldus ja protsessi kontrollimine, protsessi valideerimine ja/või hindamine, abiainete kontroll, valmisaine kontroll, spetsifikatsioonid, analüütilised protseduurid, konteinerite sulgemise süsteem ja stabiilsus. Toote kvaliteediaspektide ühtlustamine on vastuvõetav ja piisavalt põhjendatud.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Esildismenetluse aluseks oli ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine ning mooduli 3 ühtlustamine müügiloa hoidja taotlusel.

Tuginedes müügiloa hoidja ettepanekute ja vastuste hindamisele ning võttes arvesse komitee arutelusid, kiitis inimravimite komitee heaks Septanesti ja sarnaste nimetuste ravimiteabe ja kvaliteedidokumentide ühtlustatud sõnastuse.

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist ravimiteabe ühtlustamiseks müügiloa omaniku taotlusel;
- komitee arutas Septanesti ja sarnaste nimetuste kohta teatistes esitatud ravimiteabe erinevusi näidustuste, annustamise, vastunäidustuste, erihoiatuste ja ettevaatusabinõude osas ning ravimiteabe ülejäänud osi;
- komitee vaatas läbi kõik andmed, mille müügiloa hoidja esitas ravimiteabe kavandatud ühtlustamise toetuseks;
- lisaks vaatas komitee läbi kõik müügiloa hoidja esitatud dokumendid, mis toetavad kavandatud ühtlustatud kvaliteedidokumente (moodul 3);
- komitee pidas Septanesti ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimiteavet ja kvaliteedidokumente (moodul 3) vastuvõetavaks;

inimravimite komitee soovitas muuta nimetatud ravimite müügilubade tingimusi, milleks on III lisas esitatud ravimiteave Septanesti ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa).

Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et Septanesti ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.