

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Artikaiini estää hermoimpulssien johtumisen vähentämällä tai estämällä natriumin (Na⁺) ja kaliumin (K⁺) virtausta hermon aktiopotentiaalin etenemisen aikana. Vasokonstriktori vähentää verisuonen perfuusiota injektiokohdassa, mikä näin ollen hidastaa puudutteen imeytymistä verenkiertoon.

Septanest ja muut kauppanimet on kiinteäänannosinen yhdistelmävalmiste, joka sisältää artikaiinihydrokloridia 40 mg/ml ja adrenaliinitartraattia. Sitä on saatavilla kahtena eri vahvuutena: artikaiini/adrenaliini 40/0,005 mg/ml ja artikaiini/adrenaliini 40/0,01 mg/ml.

Septanestilla ja muilla kauppanimillä on 57 myyntilupaa Euroopan unionissa (EU): 39 pelkästään kansallista myyntilupaa ja tunnustamismenettely (MRP), johon osallistui 9 jäsenmaata. Myyntiluvat myönnettiin vuosina 1988–2017; rekisteröityjen tietojen taso oli epätasainen.

Septodontille esitettiin 4. kesäkuuta 2018 kaikkien myyntiluvan haltijoiden puolesta Euroopan lääkevirastolta direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn aloittamista, jotta yhtenäistettäisiin Septanestin ja vastaavien muilla kauppanimillä tunnettujen lääkevalmisteiden kansalliset valmisteyhteenvedot, myyntipäälyysmerkinnät, pakkausselosteet ja laatumoduuli 3 (ks. lääkevalmistekomitean lausunnon liite I).

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Jäljempänä on käsitelty tarkemmin vain tärkeimpiä muutoksia. Kaikki valmistetietojen osat on kuitenkin yhtenäistetty.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Septanest ja muut kauppanimet on tarkoitettu paikalliseen ja alueelliseen puudutukseen hammastoimenpiteissä aikuisille, nuorille ja yli 4-vuotiaille lapsille (tai vähintään 20 kg painaville).

Tehoa koskeva näyttö edellä mainitussa käyttöaiheessa perustuu kahdeksaan aikuisilla ja lapsilla tehtyyn kliiniseen tutkimukseen. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että artikaiini 40 mg/ml ja 0,01 mg/ml tai 0,005 mg/ml adrenaliinia on tehokas hammastoimenpiteissä käytettävänä paikallispuudutteena aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla. Myyntiluvan haltija on lisäksi toimittanut kirjallisuustietoja julkaisuista, jotka koskevat yksinään tai yhdessä adrenaliinin kanssa käytetyn artikaiinin 40 mg/ml tehoa, turvallisuutta ja farmakologiaa paikallispuudutuksessa hammaslääketieteellisissä toimenpiteissä. Myyntiluvan haltija viittasi myös Yhdysvaltojen pediatriksen hammaslääketieteen seuran (American Academy of Paediatric Dentistry) hoitosuositukseen paikallispuudutuksen käytöstä pediatriisilla hammaspotilailla (2015). Niissä artikaiini 40 mg/ml -liuos yhdessä adrenaliinin 0,01 mg/ml kanssa luetellaan yhdeksi injektoitavaksi paikallispuudutteenksi, jota voidaan harkita lapsille.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Annostus

Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäisiä annostussuosituksia, jotka perustuvat kliinisissä tutkimuksissa tutkittuihin annoksiin ja joita tukevat farmakodynaamiset ja farmakokineettiset tiedot. Tämä ehdotus on myös yhdenmukainen kansainvälisten, eurooppalaisten ja kansallisten hoitosuosittelujen kanssa. Kansallisissa valmisteyhteenvedoissa suositellut annokset vaihtelevat eri käyttöaiheen ja potilasryhmän mukaan (aikuiset, lapset ja erityisryhmät).

Aikuisten rutiinimaisissa hammastoimenpiteissä käytetään pienintä tehokkaaseen puudutukseen johtavaa annosta. Yleensä riittää enintään yhden artikaiiniampullin sisältö. Suuremmissa toimenpiteissä saatetaan tarvita yksi tai useampi ampulli. Annos lasketaan potilaan painon mukaan, eikä kaikkien injektiokohtien kokonaisannos saa ylittää suositeltua enimmäisannosta 7,0 mg painokiloa kohti. Ehdoton suositeltu enimmäisannos on 500 mg.

Kliiniset ja kirjallisuudesta saadut tiedot tukevat tätä suositeltua annosta. Vaihtovuoroinen, kaksoissokkoutettu vaiheen III tutkimus, jossa verrattiin artikaiinia/adrenaliinia suhteessa 1:100 000 ja 1:200 000 ja jossa kutakin valmistemuotoa annettiin kullekin tutkittavalle suuhun yhteensä 11,9 ml (1,7 ml kussakin 7 ampullissa), osoitti, että adrenaliinipitoisuuden ero ei johtanut merkittävään artikaiinipitoisuuden eroon plasmassa ja ettei potilailla havaittu toksisia vaikutuksia. Liian suuri artikaiinipitoisuus plasmassa voi aiheuttaa sydän- ja verisuonitoksisuutta, kun taas veren suuri adrenaliinipitoisuus voi johtaa sydämen ja verisuoniston stimulaatioon. Tiedot, jotka saatiin, kun artikaiinia 40 mg/ml ja adrenaliinia 0,01 mg/ml annettiin suuhun artikaiinin suositeltu enimmäisannos, osoittivat, että enimmäishoitoannos 500 mg ei aiheuta myrkytysoireita (sydän- ja verisuoniongelmia) terveillä potilailla.

Suosittelun enimmäisannos 7 mg/kg artikaiinia pediatrien potilaiden hammastoimenpiteissä (ehdottoman enimmäisannoksen ollessa 385 mg artikaiinia 55 kg painavalle terveelle lapselle) on yhdenmukainen Yhdysvaltojen ja Euroopan pediatrien hammaslääketieteen seurojen viimeisimpien hoitosuosittelujen kanssa. Samoin Leithin ja kumppanien katsauksessa¹ tekijät analysoivat useita julkaisuja, joissa oli käytetty artikaiinia lapsilla. He tulivat siihen johtopäätökseen, että 7 mg/kg artikaiinia on hyväksyttävä enimmäisannos pediatrien potilaille.

Myyntiluvan haltija ehdotti, ettei tavanomaista annosta lapsille määritetä, koska annoksen valitsemista koskevaa tutkimusta ei ole tehty pediatrien potilailla. Enimmäkseen vain enimmäisannos on ilmoitettu kirjallisuudessa ja hoitosuosituksissa ja tunnettu nykyisessä hoitokäytännössä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että tavanomaisia annoksia koskevat tiedot ovat tärkeitä annossuosittelujen virhetulkintojen ja ainoastaan enimmäisannosten käyttämisen välttämiseksi. Lääkevalmistekomitea totesi, ettei kliinisissä tutkimuksissa ollut määritetty artikaiinin tavanomaista keskimääräistä annosta. Olemassa olevat tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että 2,4–3,5 mg/kg annokset ovat tehokkaita useimmille pediatrien potilaille. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että pediatrien potilaiden tavanomaisia annoksia koskevien tietojen puuttuessa kliinisistä tutkimuksista tavanomaisten tehokkaiden annosten likimääräinen annosalue on mainittava tässä alakohdassa sekä suositus pienimmän tehokkaan annoksen käytöstä. Injektoitava määrä on määritettävä lapsen painon sekä toimenpiteen laajuuden perusteella.

Suosituksien pienemmistä annoksista potilaille, joilla on munuaissairaus, maksasairaus tai plasman koliiniesteraasin puutos, sekä iäkkäille potilaille säilytetään. Lääkevalmistekomitea on kuitenkin vahvistanut lausunnon, joka koskee myrkyllisyyteen johtavaa valmisteen mahdollista kertymisriskiä näillä ryhmillä.

Paikallisissa valmisteyhteenvedoissa on käytetty eri terminologiaa annostustavassa, aspiraatiotekniikassa, injektionopeudessa ja käyttöön liittyvissä varotoimissa. Lääkevalmistekomitea ei vahvistanut sellaisen tekstikohdan poisjättämistä, joka koskee valmisteen annon välttämistä tulehtuneeseen tai infektoituneeseen kudokseen, sillä paikallispuudutteen injisoiminen tällaiseen kudokseen voi vähentää puudutuksen tehoa. Antonopeutta 1 ml/min

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.

pidetään optimaalisena, sillä se ei aiheuta kudonvaurioita puudutuksen aikana tai sen jälkeen eikä vakavia reaktioita, jotka johtuvat vahingossa annetusta suonensisäisestä injektioista.

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Myyntiluvan haltijat keskustelivat valmisteyhteenvedon kohdassa 4.3 olevia vasta-aiheita tukevista tiedoista, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi perusteet niiden säilyttämiseksi valmisteyhteenvedossa potilaille, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä artikaiinille, adrenaliinille tai jollekin valmisteiden apuaineista, ja potilaille, joilla on epilepsia, johon annettava hoito ei pidä sitä riittävästi hallinnassa.

Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 (Varoitukset) on yhteenvetomaisesti seuraavat luokat: potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia; potilaat, joilla on epilepsia; potilaat, joilla on plasman koliiniesteraasin puutos; potilaat, joilla on vaikea munuaissairaus; potilaat, joilla on vaikea maksasairaus; potilaat, joilla on myasthenia gravis -sairaus, jota hoidetaan asetyylikoliiniesteraasin estäjillä; porfyriapotilaat; potilaat, joita hoidetaan samanaikaisesti halogenoiduilla inhalaatioanesteeteilla; potilaat, jotka saavat verihiutaleiden estäjiä tai antikoagulantteja; iäkkäät potilaat. Merkittävimmät turvallisuushuolet ovat keskushermostoon ja sydämeen ja verisuonistoon liittyvät riskit. Alakohdassa Käyttöön liittyvät varotoimet on tahattoman suonensisäisen injektion riski ja tahattoman intraneuraalisen injektion riski.

Kohdassa Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset (valmisteyhteenvedon kohta 4.5) on yhteenvedo additiivisista yhteisvaikutuksista seuraavien aineiden kanssa: muut paikallispuudutteet, rauhoittavat lääkkeet, halogenoidut haihtuvat puudutteet, postganglioniset adrenergiset salpaajat, ei-selektiiviset beeta-adrenergiset salpaajat, trisykliset masennuslääkkeet, katekoli-O-metyyli-transferaasientsyymiin estäjät, lääkkeet, jotka aiheuttavat rytmihäiriöitä, ergot-typin oksitosiinilääkkeet, sympatomimeettiset vasopressorit ja fenotiatsiinit.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhteisen sanamuodon koskien hedelmällisyyttä, raskautta ja imetystä (valmisteyhteenvedon kohta 4.6) ja prekliinisten tutkimusten tukemia tietoja. Se hylkäsi yksityiskohtaiset tiedot koskien sellaisia prekliinisiä tutkimuksia, jotka eivät antaneet arvokkaita tietoja terveydenhuollon ammattilaisille. Hedelmällisyyttä ja imettäviä äitejä koskevia kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Lääkevalmistekomitea on hyväksynyt yhtenäistetyn version valmisteyhteenvedon haittavaikutuksia koskevaan kohtaan 4.8 arvioituaan myyntiluvan haltijan globaalin lääkevalvontatietokannan tiedot ja kirjallisuustiedot.

Valmisteyhteenvedon yliannostusta koskevassa kohdassa 4.9 kuvataan kaksi eri tyyppistä yliannostusta: absoluuttinen ja suhteellinen. Yhtenäistetty kuvaus oireista ja yliannostuksen hoidosta on sovittu. Lääkevalmistekomitean pyynnöstä on lisätty tiedot yliannostuksen oireiden kehittymiseen kuluva ajasta ja kuvaus hitaasti tai myöhemmin kehittyvistä oireista.

Valmisteyhteenvedon kohdat 2 (Vaikuttavat aineet ja niiden määrät), 3 (Lääkemuoto), 4.7 (Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn), 5.1 (Farmakodynamiikka), 5.2 (Farmakokinetiikka), 6.1 (Apuaineet), 6.2 (Yhteensopimattomuudet), 6.3 (Kesto aika), 6.4 (Säilytys), 6.5 (Pakkaustyyppi ja pakkauskoko) ja 6.6 (Erietyiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet) on saatettu ajan tasalle moduulissa 3 esitetyn yhtenäistetyn laatudokumentaation ja uusimman QRD-mallin mukaisesti.

Myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste

Valmisteyhteenvedon tehty muutokset otettiin huomioon myyntipäällyksmerkinnöissä yhdenmukaisesti, mutta jotkin kohdat jätettiin tehtäväksi kansallisesti. Pakkausselostetta

muutettiin valmisteyhteenvedoon tehtyjen muutosten mukaisesti. Lisäksi tehtiin pieniä toimituksellisia muutoksia luettavuuden parantamiseksi.

Moduuli 3: Laatu

Lopputuote on injektioneste, liuos, joka sisältää artikaiinihydrokloridia 40 mg/ml ja adrenaliinitartraattia. Sitä on saatavana kahta vahvuutta: artikaiini/adrenaliini 40/0,005 mg/ml ja artikaiini/adrenaliini 40/0,01 mg/ml.

Muut aineet ovat natriummetabisulfiitti, natriumkloridi, dinatriumedetaatti, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Moduulin 3 ajan tasalle saatetut osat ovat seuraavat: vaikuttava aine, vaikuttavan aineen tarkastus, vaatimukset, lopullinen lääkevalmiste, lääkkeen kuvaus ja koostumus, valmistus, valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus, prosessin validointi ja/tai arviointi, apuaineiden tarkastus, lopullisen lääkevalmisteen tarkastus, vaatimukset, analyysimenetelmät, säilytysastian sulkemismekanismi ja säilyvyys. Tämän valmisteen laatuäkökohtien yhtenäistämisen katsotaan olevan hyväksyttävä ja riittävästi perusteltu.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Tämän lausuntopyyntömenettelyn lähtökohtana oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen sekä moduulin 3 yhtenäistäminen myyntiluvan haltijan pyynnöstä.

Myyntiluvan haltijan ehdotusten ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelujen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Septanestin ja muiden kauppanimien valmistetietojen ja laatudokumentaation yhtenäistetyin sanamuodon.

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea arvioi direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn valmistetietojen yhtenäistämiseksi myyntiluvan haltijan pyynnöstä.
- Komitea arvioi Septanestin ja muiden kauppanimien valmistetietojen käyttöaiheissa, annostuksessa, vasta-aiheissa, varoituksissa ja käyttöön liittyvissä varotoimissa sekä muissa valmistetietojen kohdissa havaitut eroavuudet.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut valmistetietojen ehdotettua yhtenäistämistä varten.
- Komitea arvioi myös kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, joiden tarkoitus oli tukea ehdotusta yhtenäistetyksi laatudokumentaatioksi (moduuli 3).
- Komitea katsoi Septanestin ja muiden kauppanimien yhtenäistettyjen valmistetietojen ja laatudokumentaation (moduuli 3) olevan hyväksyttäviä.

Lääkevalmistekomitea suositteli Septanestin ja muiden kauppanimien myyntiluvan ehtojen muuttamista. Niitä koskevat valmistetiedot esitetään liitteessä III (ks. liite I).

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Septanestin ja muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.