

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'articaine inhibe la transmission de l'influx nerveux en réduisant ou en bloquant les flux de sodium (Na+) et de potassium (K+) lors de la propagation du potentiel d'action du nerf. Le vasoconstricteur diminue le débit de la perfusion vasculaire au site d'injection, ce qui réduit le taux d'absorption de l'anesthésique dans la circulation.

Septanest et noms associés est un produit d'association à dose fixe contenant du chlorhydrate d'articaine 40 mg/ml et du tartrate d'adrénaline. Il est disponible en deux concentrations: articaine/adrénaline 40/0,005 mg/ml et articaine/adrénaline 40/0,01 mg/ml.

Septanest et noms associés est autorisé dans l'Union européenne (UE) à travers 57 autorisations de mise sur le marché (AMM); 39 AMM purement nationales et une procédure de reconnaissance mutuelle à laquelle participent neuf États membres. Les AMM ont été délivrées entre 1988 et 2017 et présentent des niveaux variables d'informations enregistrées.

Le 4 juin 2018, Septodont, pour le compte de tous les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM), a présenté une saisine à l'Agence européenne des médicaments (EMA) au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE visant à harmoniser, entre les différentes nations, les résumés des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage, les notices ainsi que le Module 3 consacré à la qualité des médicaments Septanest et noms associés (se reporter à l'annexe I de l'avis du CHMP).

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Seuls les changements les plus importants sont abordés dans le détail ci-après. Toutes les rubriques des informations sur le produit ont cependant été harmonisées.

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Septanest et noms associés est indiqué dans les anesthésies locales et locorégionales à usage dentaire chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans (ou à partir de 20 kg de poids corporel).

Les principaux éléments probants justifiant l'efficacité du médicament pour l'indication susmentionnée proviennent de huit études cliniques menées auprès d'adultes et d'enfants. Les résultats de ces études montrent l'efficacité de l'articaine 40 mg/ml en association avec l'adrénaline 0,01 mg/ml ou 0,005 mg/ml en tant qu'anesthésique local à usage dentaire chez les adultes et les enfants de plus de 4 ans. En outre, le TAMM a présenté des données bibliographiques issues de publications concernant l'efficacité, la sécurité et la pharmacologie de l'articaine 40 mg/ml utilisée seule ou en association avec l'adrénaline pour l'anesthésie locale à usage dentaire. Par ailleurs, le TAMM a fait référence aux lignes directrices de l'académie américaine de dentisterie pédiatrique (*American Academy of Paediatric Dentistry*) sur l'utilisation des anesthésiques locaux chez les patients pédiatriques en dentisterie (2015), qui mentionne la solution d'articaine 40 mg/ml et d'adrénaline 0,01 mg/ml parmi les anesthésiques locaux dont l'injection peut être envisagée chez les enfants.

Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration

Posologie

Le TAMM a proposé des recommandations de dosage harmonisées en fonction des doses étudiées lors des essais cliniques, soutenues par des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, et conformes également aux directives internationales, européennes et nationales. Les doses recommandées dans plusieurs résumés nationaux des caractéristiques du produit varient selon l'indication et le groupe de population (adultes, enfants et populations particulières).

Dans le cadre des interventions dentaires de routine chez les adultes, il convient d'utiliser la plus petite dose qui procure une anesthésie efficace. Le contenu d'une cartouche d'articaine ou moins est généralement suffisant. Pour les interventions plus longues, une ou plusieurs cartouches supplémentaires peuvent être nécessaires. Il convient de calculer la dose en fonction du poids corporel du patient, et la dose totale pour l'ensemble des sites d'injection ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée de 7,0 mg par kilogramme de poids corporel, la dose maximale absolue recommandée étant de 500 mg.

La dose recommandée est appuyée par des données cliniques et tirées de la littérature. Une étude croisée de phase III, en double aveugle, comparant l'articaine/l'adrénaline au 1:100 000 et au 1:200 000, avec un total de 11,9 ml (1,7 ml dans chacune des sept cartouches) de chaque formulation administrée par voie intraorale à chaque sujet, a montré que la différence de concentration en adrénaline n'entraînait pas de différence significative des concentrations plasmatiques d'articaine et qu'aucune toxicité n'a été observée chez les patients. Des concentrations plasmatiques d'articaine trop élevées peuvent entraîner une toxicité cardiovasculaire, tandis que des taux élevés d'adrénaline dans le sang peuvent provoquer une stimulation cardiovasculaire. Les données obtenues après l'administration par voie intraorale d'articaine 40 mg/ml en association avec de l'adrénaline 0,01 mg/ml à la dose maximale recommandée pour l'articaine ont montré que la dose thérapeutique maximale de 500 mg ne produit aucun signe d'intoxication (problèmes cardiovasculaires) chez les patients sains.

La dose maximale recommandée de 7 mg/kg d'articaine (dose maximale absolue de 385 mg d'articaine pour un enfant sain de 55 kg de poids corporel) lors des interventions dentaires sur la population pédiatrique est conforme aux dernières recommandations des académiques américaine et européenne de la dentisterie pédiatrique. De même, dans un article de Leith et collègues², les auteurs ont analysé de nombreuses publications dans lesquelles l'articaine était utilisée chez l'enfant et sont parvenus à la conclusion que la dose maximale de 7 mg/kg d'articaine était acceptable pour la population pédiatrique.

En l'absence d'études sur la sélection des doses, le TAMM a proposé de ne pas préciser la dose habituelle chez les enfants. La dose maximale est la seule à avoir été largement rapportée dans la littérature et les lignes directrices et reconnue dans la pratique actuelle. Le CHMP a estimé que les informations concernant les doses habituelles sont importantes pour éviter que les recommandations en matière de dosage soient mal interprétées et que seules les doses maximales soient utilisées. Le CHMP a noté que la dose moyenne habituelle d'articaine n'était pas établie dans les essais cliniques. Toutefois, les données existantes indiquent que les doses allant de 2,4 à 3,5 mg/kg sont efficaces chez la plupart des patients pédiatriques. Par conséquent, le CHMP est d'avis qu'en l'absence de données issues d'essais cliniques concernant les doses habituelles dans la population pédiatrique, l'échelle de doses habituelles efficaces devrait être précisée dans cette sous-rubrique aux côtés de la recommandation selon laquelle il convient d'utiliser la dose efficace

² 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.

la plus faible. La quantité à injecter doit être déterminée en fonction du poids de l'enfant, et de l'ampleur de l'intervention à réaliser.

Les recommandations concernant les doses les plus faibles pour les patients présentant des troubles rénaux, troubles hépatiques et une déficience en cholinestérase plasmatique et pour les personnes âgées sont maintenues. L'affirmation relative au risque d'accumulation éventuelle de produit entraînant une toxicité chez ces populations a cependant été confirmée par le CHMP.

Dans certains résumés locaux des caractéristiques du produit, une terminologie différente a été utilisée en ce qui concerne la méthode d'administration, la technique d'aspiration, le taux d'injection et les précautions avant emploi. Le CHMP n'a pas approuvé l'absence de formulation visant à éviter l'injection du médicament dans des tissus enflammés ou infectés, étant donné que l'injection d'anesthésiques locaux dans de tels tissus peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'anesthésie. Le débit d'injection de 1 ml/min est considéré comme optimal dans la mesure où il ne provoque aucune lésion tissulaire pendant ou après l'anesthésie ni aucune réaction grave en cas d'injection intravasculaire accidentelle.

Autres rubriques du RCP

Les données à l'appui des contre-indications figurant à la rubrique 4.3 du résumé des caractéristiques du produit ont été examinées par les TMM. La justification fournie pour le maintien de ces contre-indications dans le RCP a été acceptée par le CHMP pour les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'articaine, à l'adrénaline ou à tout autre excipient présent dans le produit fini et chez les patients souffrant d'épilepsie non contrôlée de manière adéquate par un traitement.

La rubrique 4.4 du RCP (mises en garde) a été résumée afin d'y intégrer les catégories suivantes: patients atteints de troubles cardiovasculaires, d'épilepsie, de déficience en cholinestérase plasmatique, de maladie rénale, de maladie hépatique sévère, de myasthénie traités par inhibiteurs des acétylcholinestérases, de porphyrie, patients suivant un traitement concomitant par anesthésiques volatils halogénés, patients suivant un traitement par médicaments antiplaquettaires/anticoagulants et patients âgés. Les préoccupations de sécurité les plus importantes concernent les risques liés au système nerveux central et au système cardiovasculaire. Dans la sous-rubrique consacrée aux précautions d'emploi, des précautions sont ajoutées concernant les risques liés à une injection intravasculaire accidentelle et à une injection intraneurale.

Les interactions avec d'autres médicaments (rubrique 4.5 du RCP) ont été résumées dans la catégorie des interactions combinées avec d'autres anesthésiques locaux, sédatifs, anesthésiques volatils halogénés, agents bloquants adrénergiques post-ganglionnaires, bloquants bêta-adrénergiques non sélectifs, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase, médicaments responsables d'arythmies, médicaments ocytociques dérivés de l'ergot de seigle, vasopresseurs sympathomimétiques et phénothiazines.

Le CHMP a convenu d'une formulation commune concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement (rubrique 4.6 du RCP) sur la base des données issues des études précliniques et a rejeté les informations détaillées concernant les études précliniques qui n'ont pas fourni d'informations utiles à l'intention des professionnels de la santé. Aucune donnée clinique relative à la fertilité et à l'allaitement chez l'être humain n'est disponible.

Une version harmonisée de la rubrique 4.8 du RCP consacrée aux effets indésirables a été acceptée par le CHMP après qu'il a analysé les données du TMM provenant de la base de données mondiale de pharmacovigilance et de la littérature.

À la rubrique 4.9 du RCP consacrée au surdosage, deux types différents sont décrits: le surdosage absolu et le surdosage relatif. Une description harmonisée des symptômes et de la prise en charge des surdosages a été convenue. Les informations concernant le délai d'apparition et la description de l'apparition lente ou retardée pour les surdoses ont été intégrées à la demande du CHMP.

Les rubriques 2 (composition qualitative et quantitative), 3 (forme pharmaceutique), 4.7 (effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines), 5.1 (propriétés pharmacodynamiques), 5.2 (propriétés pharmacocinétiques), 6.1 (liste des excipients), 6.2 (incompatibilités), 6.3 (durée de conservation), 6.4 (précautions particulières de conservation) 6.5 (nature et contenu de l'emballage extérieur) et 6.6 (précautions particulières d'élimination et de manipulation) du RCP ont été actualisées conformément à la documentation sur la Qualité harmonisée respective fournie dans le Module 3 et conformément au dernier modèle QRD.

Étiquetage et notice

Les modifications apportées au RCP ont été systématiquement reportées sur l'étiquetage, mais la mise à jour de certaines rubriques a été laissée au soin de chaque État. La notice a été modifiée conformément aux modifications apportées au RCP. En outre, des changements éditoriaux mineurs ont été apportés pour améliorer la lisibilité.

Module 3 – Qualité

Le produit fini est présenté sous la forme d'une solution pour injection contenant du chlorhydrate d'articaïne 40 mg/ml et du tartrate d'adrénaline en deux concentrations: articaïne/adrénaline 40/0,005 mg/ml et articaïne/adrénaline 40/0,01 mg/ml.

Les autres composants incluent du métabisulfite de sodium, du chlorure de sodium, de l'édétate disodique, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparation injectable. Les sections du Module 3 qui ont été mises à jour incluent: substance active, contrôle de la substance active, caractérisation, produit fini, description et composition du produit fini, fabrication, description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations, validation et/ou évaluation de procédé, contrôle des excipients, contrôle du produit fini, spécifications, procédures analytiques, système de fermeture du conditionnement et stabilité. L'harmonisation des aspects touchant à la qualité de ce produit est considérée comme acceptable et dûment justifiée.

Motifs de l'avis du CHMP

L'objet de cette procédure de saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, ainsi que l'harmonisation du Module 3 à la demande du titulaire des autorisations de mise sur le marché.

En conclusion, sur la base de l'évaluation de la proposition et des réponses fournies par le titulaire des autorisations de mise sur le marché et à la suite des discussions menées en son sein, le CHMP a adopté le texte des informations sur le produit et la documentation sur la qualité pour Septanest et noms associés.

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE aux fins de l'harmonisation des informations sur le produit, conformément à la demande du titulaire des autorisations de mise sur le marché;
- le comité a analysé les divergences concernant les informations sur le produit identifiées dans la notification concernant Septanest et noms associés, les indications, la posologie, les contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi, ainsi que les autres rubriques des informations sur le produit;
- le comité a passé en revue l'ensemble des données soumises par le titulaire des autorisations de mise sur le marché à l'appui de la proposition d'harmonisation des informations sur le produit;
- en outre, le comité a examiné la totalité de la documentation transmise par le titulaire des autorisations de mise sur le marché à l'appui de la proposition d'harmonisation de la documentation sur la Qualité (Module 3);
- le comité a estimé que les informations sur le produit et la documentation sur la Qualité (Module 3) pour Septanest et noms associés étaient acceptables.

Le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles les informations sur le produit pour Septanest et noms associés (voir annexe I) sont définies à l'annexe III.

En conséquence, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de Septanest et noms associés demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.