

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Artikain inhibira provođenje živčanih impulsa smanjenjem ili blokiranjem protoka natrija (Na^+) i kalija (K^+) tijekom propagacije akcijskog potencijala živaca. Vazokonstriktor smanjuje vaskularnu perfuziju na mjestu ubrizgavanja i time smanjuje brzinu apsorpcije anestetika u cirkulaciju.

Lijek Septanest i pridružena imena je lijek s fiksnom kombinacijom doza koji sadrži 40 mg/ml artikain hidroklorida i adrenalin tartarat. Lijek je dostupan u dvije jačine: artikain/adrenalin 40/0,005 mg/ml i artikain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Septanest i pridružena imena odobren je u Europskoj uniji (EU) u obliku 57 odobrenja za stavljanje lijeka u promet; 39 isključivo nacionalnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet i u okviru postupka međusobnog priznavanja u koji je uključeno devet država članica. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet izdana su u razdoblju od 1988. do 2017. s različitim razinama registriranih informacija.

Dana 4. lipnja 2018. tvrtka Septodont predala je u ime svih nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet Europskoj agenciji za lijekove obavijest o upućivanju u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ radi usklađivanja nacionalnog sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja, upute o lijeku i modula o kakvoći (Modul 3) za lijek Septanest i pridružena imena (vidjeti Prilog I. mišljenju CHMP-a).

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

U nastavku su detaljno opisane samo najznačajnije izmjene. Međutim, usklađeni su svi odjeljci informacija o lijeku.

Odjeljak 4.1 – Terapijske indikacije

Septanest i pridružena imena indiciran je za lokalnu i lokoregionalnu anesteziju prilikom stomatoloških zahvata u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od četiri godine i starije (ili iznad 20 kg tjelesne težine).

Glavni dokazi koji potvrđuju djelotvornost u prethodno navedenoj indikaciji izvedeni su iz osam kliničkih ispitivanja provedenih na odraslim osobama i djeci. Rezultati tih ispitivanja pokazali su da je kombinacija 40 mg/ml artikaina i 0,01 mg/ml ili 0,005 mg/ml adrenalina učinkovita kao lokalni anestetik prilikom stomatoloških zahvata u odraslih osoba i djece starije od četiri godine. Nadalje, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je bibliografske podatke iz publikacija koji se odnose na djelotvornost, sigurnost i farmakologiju 40 mg/ml artikaina pri primjeni kao monoterapija ili s adrenalinom kao lokalni anestetik u stomatološkim zahvatima. Osim toga, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet pozvao se na smjernice Američke akademije za pedijatrijsku stomatologiju o primjeni lokalne anestezije u stomatološkim zahvatima na djeci (2015.) u kojima je otopina koja sadrži 40 mg/ml artikaina i 0,01 mg/ml adrenalina navedena među lokalnim anestheticima za ubrizgavanje koji se mogu uzeti u obzir za primjenu u djece.

Odjeljak 4.2 – Doziranje i način primjene

Doziranje

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet iznio je prijedlog usklađenih preporuka o dozama na temelju doza ispitanih u kliničkim ispitivanjima koje podupiru farmakodinamički i farmakokinetički podatci. Taj prijedlog također je u skladu s međunarodnim, europskim i

nacionalnim smjernicama. Doze preporučene u različitim nacionalnim sažecima opisa svojstava lijeka razlikuju se za svaku indikaciju i populacijsku skupinu (odrasle osobe, djeca i posebna populacija).

Za rutinske stomatološke zahvate u odraslih treba primjenjivati najnižu dozu koja dovodi do učinkovite anestezije. Uglavnom je dostatan sadržaj do jedne ampule artikaina. Pri opsežnijim zahvatima može biti potrebna jedna ampula lijeka ili više njih. Dozu treba izračunati prema tjelesnoj težini bolesnika, pri čemu ukupna doza za sva mjesta ubrizgavanja ne smije premašiti najveću preporučenu dozu od 7,0 mg po kilogramu tjelesne težine, a najveća preporučena ukupna doza iznosi 500 mg.

Preporučenu dozu podupiru klinički podatci i podatci dostupni iz literature. Unakrsno, dvostruko slijepo ispitivanje faze III. u kojem je uspoređena intraoralna primjena formulacija artikain/adrenalin 1:100 000 i 1:200 000 ukupnog volumena od 11,9 ml (1,7 ml u svakoj od sedam ampula) na svakom ispitaniku pokazalo je da razlika u koncentraciji adrenalina nije dovela do značajne razlike u razinama artikaina u plazmi te nije opažena toksičnost u bolesnika. Prekomjerna koncentracija artikaina u plazmi može dovesti do kardiovaskularne toksičnosti, dok visoka razina adrenalina u krvi može dovesti do kardiovaskularne stimulacije. Podatci dobiveni nakon intraoralne primjene 40 mg/ml artikaina i 0,01 mg/ml adrenalina u najvećoj preporučenoj dozi za artikain pokazali su da najveća terapijska doza od 500 mg ne dovodi do znakova intoksikacije (kardiovaskularnih problema) u zdravih bolesnika.

Najveća preporučena doza od 7 mg/kg artikaina (s najvećom ukupnom dozom od 385 mg artikaina za zdravo dijete tjelesne težine 55 kg) pri stomatološkim zahvatima u pedijatrijskoj populaciji u skladu je s najnovijim preporukama američke i europske akademije za pedijatrijsku stomatologiju. Slično tome, u pregledu koji su proveli Leith i suradnici¹ autori su analizirali brojne publikacije u kojima se navodi primjena artikaina u djece te su zaključili da je doza artikaina od 7 mg/kg tjelesne težine najveća prihvatljiva doza u pedijatrijskoj populaciji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je da se ne navodi uobičajena doza u djece zbog nedostatka ispitivanja doziranja u pedijatrijskih bolesnika. U literaturi i smjernicama uglavnom se navodi samo najveća doza, koja je prihvaćena u trenutačnoj praksi. CHMP je smatrao da su informacije o uobičajenim dozama važne radi sprečavanja pogrešnog tumačenja preporuka o dozama i primjene samo najvećih doza. CHMP je uočio da u kliničkim ispitivanjima nije utvrđena uobičajena prosječna doza artikaina. Međutim, postojeći podatci upućuju na to da su doze u rasponu od 2,4 do 3,5 mg/kg učinkovite u većine pedijatrijskih bolesnika. CHMP stoga smatra da u nedostatku podataka iz kliničkih ispitivanja o uobičajenim dozama u pedijatrijskoj populaciji u ovom pododjeljku treba navesti približan raspon uobičajenih učinkovitih doza te preporuku o primjeni najniže učinkovite doze. Količinu lijeka koja se ubrizgava treba odrediti prema tjelesnoj težini djeteta, te težini zahvata.

Zadržavaju se preporuke o nižim dozama u bolesnika s bubrežnim poremećajima, poremećajima jetre, nedostatkom kolinesteraze u plazmi te u starijih bolesnika. Međutim, CHMP je prihvatio izjavu u pogledu rizika od moguće akumulacije lijeka koja u tim populacijama dovodi do toksičnosti.

U lokalnim sažecima opisa svojstava lijeka upotrebljavala se različita terminologija u pogledu načina primjene, tehnike aspiracije, brzine ubrizgavanja i mjera opreza prije uporabe. CHMP nije

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.

prihvatio izostavljanje teksta o izbjegavanju primjene u upaljenim ili zaraženim tkivima jer ubrizgavanje lokalnih anestetika u takva tkiva može rezultirati smanjenom učinkovitošću anestetika. Brzina ubrizgavanja od 1 ml/min smatra se optimalnom jer ne uzrokuje oštećenja tkiva tijekom ili nakon anestezije, kao ni bilo kakve ozbiljne reakcije u slučaju nehotične intravaskularne primjene.

Ostali odjeljci u sažetku opisa svojstava lijeka

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet razmotrili su podatke koji podupiru kontraindikacije navedene u odjeljku 4.3 u sažetku opisa svojstava, a CHMP se složio s obrazloženjem za njihovo zadržavanje u bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na artikain, adrenalin ili bilo koju pomoćnu tvar u gotovom lijeku i u bolesnika u kojih liječenjem nije postignuta odgovarajuća kontrola epilepsije.

U sažetom prikazu odjeljka 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka (Upozorenja) uključene su sljedeće kategorije: bolesnici s kardiovaskularnim poremećajima, bolesnici s epilepsijom, bolesnici s nedostatkom kolinesteraze u plazmi, bolesnici s bubrežnom bolešću, bolesnici s teškom bolešću jetre, bolesnici s mijastenijom gravis liječeni inhibitorima acetilkolinesteraze, bolesnici s porfirijom, bolesnici koji se istodobno liječe halogeniranim inhalacijskim anestetima, bolesnici koji primaju terapiju antitrombocitnim lijekovima / antikoagulantima i stariji bolesnici. Najvažnije su zabrinutosti u pogledu sigurnosti rizici povezani sa živčanim i kardiovaskularnim sustavom. U pododjeljku mjere opreza pri uporabi uključene su mjere opreza koje se odnose na rizik povezan s nehotičnom intravaskularnom primjenom i rizik povezan s intraneuralnim ubrizgavanjem.

U sažetom prikazu interakcija s drugim lijekovima (odjeljak 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka) navodi se aditivan učinak interakcija s drugim lokalnim anestetima, sedativima, halogeniranim hlapljivim anestetima, postganglijskim adrenergičkim blokatorima, neselektivnim beta adrenergičkim blokatorima, tricikličkim antidepressivima, inhibitorima katehol-O-metil transferaze, lijekovima koji uzrokuju aritmiju, oksitoksičnim lijekovima iz skupine derivata ergota, simpatomimetičkim vazopresorima i fenotiazinima.

CHMP je dao suglasnost u pogledu teksta o plodnosti, trudnoći i dojenju (odjeljak 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka) i podataka koji se temelje na pretkliničkim ispitivanjima, te je odbacio detaljne informacije u vezi s pretkliničkim ispitivanjima koja nisu pružila korisne informacije za zdravstvene radnike. Nisu dostupni klinički podatci o plodnosti u ljudi i o majkama dojiljama.

CHMP je dao suglasnost u pogledu usklađene verzije odjeljka 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka o nuspojavama nakon ocjenjivanja podataka nositelja odobrenja za stavljanje u promet iz globalne baze podataka o farmakovigilanciji i iz literature.

U odjeljku 4.9 sažetka opisa svojstava lijeka o predoziranju opisana su dva oblika predoziranja, apsolutno i relativno predoziranje. Dogovoren je usklađen opis simptoma i liječenja predoziranja. Na zahtjev CHMP-a uključene su informacije o vremenu nastupanja i opisu usporenog ili odgođenog nastupanja predoziranja dozom.

Odjeljci sažetka opisa svojstava lijeka 2. (kvalitativni i kvantitativni sastav), 3. (farmaceutski oblik), 4.7 (utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima), 5.1 (farmakodinamička svojstva), 5.2 (farmakokinetička svojstva), 6.1 (popis pomoćnih tvari), 6.2 (inkompatibilnosti), 6.3 (rok valjanosti), 6.4 (posebne mjere pri čuvanju lijeka), 6.5 (vrsta i sadržaj spremnika) i 6.6 (posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom) ažurirani su u skladu s pripadajućom usklađenom dokumentacijom o kakvoći iz Modula 3 i u skladu s najnovijim obrascem dokumenata za ispitivanje kakvoće.

Označivanje i uputa o lijeku

Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka dosljedno su se odražavale u označivanju, a sadržaj nekih odjeljaka određivao se na nacionalnoj razini. Uputa o lijeku izmijenjena je u skladu s izmjenama sažetka opisa svojstava lijeka. Dodatno su uvedene određene uredničke promjene kako bi se poboljšala čitljivost.

Modul 3 – Kakvoća

Gotov lijek dostupan je u obliku otopine za injekciju koja sadrži 40 mg/ml artikain hidroklorida i adrenalin tartarat u dvije jačine: artikain/adrenalin 40/0,005 mg/ml i artikain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Ostali sastojci uključuju natrijev metabisulfit, natrijev klorid, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid i vodu za injekciju. Ažurirani odjeljci Modula 3 uključuju: Djelatna tvar, Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari, Zahtjev kakvoće, Gotov lijek, Opis i sastav konačne tvari, Proizvodnja, Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole, Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka, Provjera kakvoće pomoćnih tvari, Provjera kakvoće konačne tvari, Zahtjevi kakvoće, Analitički postupci, Unutarnje pakovanje i Stabilnost. Smatra se da je usklađivanje aspekata kakvoće za ovaj lijek prihvatljivo i obrazloženo na odgovarajući način.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Osnova za ovaj postupak upućivanja bila je usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku, kao i usklađivanje Modula 3 na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

Zaključno, na temelju ocjene prijedloga nositelja odobrenja za stavljanje u promet i odgovora te nakon rasprava Odbora, CHMP je usvojio usklađen tekst informacija o lijeku i dokumentacije o kakvoći za lijek Septanest i pridružena imena.

Budući da:

- Odbor je razmotrio zahtjev u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ za usklađivanje informacija o lijeku na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- Odbor je razmotrio utvrđene različitosti informacija o lijeku u obavijesti za lijek Septanest i pridružena imena u pogledu indikacija, doziranja, kontraindikacija, posebnih upozorenja i mjera opreza pri uporabi te preostale odjeljke informacija o lijeku;
- Odbor je pregledao sve podatke koje je u prilog predloženom usklađivanju informacija o lijeku dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- Nadalje, Odbor je pregledao svu dokumentaciju koju je u prilog predloženom usklađivanju dokumentacije o kakvoći (Modul 3) dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- Odbor je zaključio da su usklađene informacije o lijeku i dokumentacija o kakvoći (Modul 3) za lijek Septanest i pridružena imena prihvatljivi;

CHMP je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje su informacije o lijeku utvrđene u Prilogu III. za lijek Septanest i pridružena imena (vidi Prilog I.).

Posljedično, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Septanest i pridružena imena ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.