

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az artikain azáltal gátolja az idegi impulzusok vezetését, hogy blokkolja a nátrium (Na⁺) és a kálium (K⁺) áramlását az idegi akciós potenciál terjedése során. A vazokonstriktor csökkenti a vaszkuláris perfúziót az injekció beadási helyén, ezáltal csökkenti az anesztetikum felszívódását a keringésbe.

A Septanest és kapcsolódó nevek egy fix dózisú kombinációs készítmény, amely 40 mg/ml artikain-hidrokloridot és adrenalin-tartrátot tartalmaz. Két hatáserősségben forgalmazzák: artikain/adrenalin 40/0,005 mg/ml és artikain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

A Septanest és kapcsolódó nevek 57 forgalombahozatali engedély formájában engedélyezett az Európai Unióban (EU); 39 tisztán nemzeti forgalombahozatali engedély és egy kölcsönös elismerési eljárás, amely 9 tagállamot érintett. A forgalombahozatali engedélyeket 1988 és 2017 között adták ki, amelyekben a regisztrált információk szintje egyenetlen volt.

A Septodont 2018. június 4-én a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint valamennyi forgalombahozatali engedély jogosultja nevében betérjesztést nyújtott be az Európai Gyógyszerügynökséghez a Septanest és kapcsolódó nevek (lásd a CHMP véleményének I. mellékletét) vonatkozásában nemzeti szinten használt alkalmazási előírás, címkeszöveg, betegtájékoztató, valamint a 3. számú, minőségre vonatkozó modul harmonizációja érdekében.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Részletesen csak az alábbiakban ismertetett, legjelentősebb módosításokat vitatták meg. Ugyanakkor a terméktájékoztató mindegyik pontjának harmonizációja megtörtént.

4.1 pont – Terápiás javallatok

A Septanest és kapcsolódó nevek lokális és lokoregionális érzéstelenítésre javallott fogászati beavatkozások során felnőtteknél, serdülőknél és 4 évesnél idősebb (illetve 20 kg-nál nagyobb testtömegű) gyermekeknél.

A fenti javallatban a hatásosságot alátámasztó legfőbb bizonyítékot nyolc, felnőttekkel és gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatból vezették le. Ezen vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a 0,01 mg/ml vagy 0,005 mg/ml adrenalinval kombinált, 40 mg/ml artikain hatásos helyi fogászati érzéstelenítőként felnőtteknél és 4 évesnél idősebb gyermekeknél. Ezenfelül a forgalombahozatali engedély jogosultja szakirodalmi adatokat nyújtott be a helyi fogászati érzéstelenítésben az önmagában adott vagy adrenalinval kombinált, 40 mg/ml artikain hatásosságával, biztonságosságával és farmakológiájával kapcsolatos közleményekből. Továbbá a forgalombahozatali engedély jogosultja hivatkozott az Amerikai Gyermekfogászati Akadémia útmutatásaira a gyermekfogászati pácienseknél alkalmazott helyi érzéstelenítésre vonatkozóan (2015), amelyben a 0,01 mg/ml adrenalinval kombinált 40 mg/ml artikain oldat szerepel azon injekciós helyi érzéstelenítők között, amelyek szóba jöhetnek gyermekek esetében.

4.2 pont - Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A forgalombahozatali engedély jogosultja harmonizált adagolási ajánlásokat javasolt a klinikai vizsgálatokban tanulmányozott dózisok alapján, amelyeket farmakodinámiás és farmakokinetikai adatok támasztanak alá. Ez a javaslat megfelel a nemzetközi, európai és nemzeti útmutatásoknak

is. A különböző nemzeti alkalmazási előírásokban javasolt dózis javallatonként és korcsoportonként (felnőtt, gyermek és különleges betegcsoportok) eltérő.

A felnőtteknél végzett rutin fogászati beavatkozások esetén a hatékony anesztéziát eredményező legalacsonyabb dózist kell alkalmazni. Egy patron artikain tartalma általában elégséges. Kiterjedtebb beavatkozások esetén egy vagy több patronra lehet szükség. A dózist a páciens testtömege alapján kell kiszámítani, és az összdózis az összes injekció beadási hely vonatkozásában nem haladhatja meg a 7,0 mg/testtömeg-kilogramm maximális javasolt dózist és az 500 mg abszolút maximális javasolt dózist.

A javasolt dózist klinikai és szakirodalmi adatok támasztják alá. Egy keresztezett elrendezésű, kettős vak, III. fázisú vizsgálat, amelyben az 1:100 000 és 1:200 000 artikain/adrenalin készítményeket hasonlították össze és minden alanyak intraorálisan mindkét készítményből összesen 11,9 ml-t (7 patron, egyenként 1,7 ml) adtak be, azt igazolta, hogy az adrenalin koncentráció nem eredményezett szignifikáns különbséget az artikain plazmaszintjében, illetve nem figyeltek meg toxicitást a pácienseknél. Az artikain túlzottan magas plazmakoncentrációja kardiovaszkuláris toxicitást eredményezhet, a magas adrenalin szint a vérben pedig kardiovaszkuláris stimulációt válthat ki. A 40 mg/ml artikaint és 0,01 mg/ml adrenalint tartalmazó készítménynek az artikainra vonatkozó maximális javasolt dózisban történő, intraorális beadását követően nyert adatok azt igazolták, hogy az 500 mg-os maximális terápiás dózis nem vált ki intoxikációs tüneteket (kardiovaszkuláris problémákat) egészséges pácienseknél.

Gyermekeknél végzett fogászati beavatkozások során a 7 mg/kg javasolt maximális artikain dózis (egy egészséges, 55 kg testtömegű gyermek esetén 385 mg abszolút maximális dózis) megfelel az amerikai és európai gyermekfogászati akadémia legújabb ajánlásaival. Ehhez hasonlóan Leith et al.¹ közleményükben számos publikációt elemeztek, ahol artikaint alkalmaztak gyermekeknél, és arra a következtetésre jutottak, hogy a 7 mg/kg artikain elfogadható maximális adag gyermekeknél.

A forgalombahozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy ne határozzák meg a szokásos adagot gyermekeknél, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek dóziskiválasztó vizsgálatokat. Túlnyomóan csupán a maximális dóziszról számoltak be a szakirodalomban és az útmutatásokban, és azt elfogadták a jelenlegi gyakorlatban. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a szokásos adagokra vonatkozó információk fontosak ahhoz, hogy megelőzzék az adagolási javaslatok félreértelmezését és a maximális adagok kizárólagos alkalmazását. A CHMP megjegyezte, hogy az artikain szokásos átlagos adagját nem határozták meg klinikai vizsgálatokban. Ugyanakkor a meglévő adatok azt jelzik, hogy a 2,4-3,5 mg/kg közötti dózisok hatásosak a legtöbb gyermek esetében. Ezért a CHMP véleménye szerint a gyermekekre vonatkozó szokásos adagokat tanulmányozó klinikai vizsgálatokból származó adatok hiányában a szokásos hatásos dózisok hozzávetőleges tartományát kell megadni ebben az alponthoz, a legalacsonyabb hatásos dózis használatára vonatkozó ajánlással együtt. A beadandó mennyiséget a gyermek testtömege, valamint a műtét nagysága alapján kell meghatározni.

A vesebetegségben, májbetegségben, plazma kolinészteráz-hiányban szenvedő betegek és idősebb betegek esetében az alacsonyabb dózisokra vonatkozó ajánlásokat fenntartották. Ugyanakkor a CHMP elfogadott egy kijelentést ezen betegcsoportok esetében a készítmény toxicitáshoz vezető esetleges felhalmozódásának kockázatával kapcsolatban.

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.

A helyi alkalmazási előírásokban különböző terminológiát használtak az alkalmazás módját, a felszívási technikát, a beadási sebességet és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket illetően. A CHMP nem támogatta annak a szövegnek a kihagyását, miszerint gyulladt vagy fertőzött szövetekben kerülni kell az alkalmazást, mert a helyi érzéstelenítők ilyen szövetekbe történő beadása az érzéstelenítő csökkent hatékonyságát eredményezheti. Az 1 ml/perc sebesség ideálisnak tekinthető, mivel nem vezet szövetkárosodáshoz az érzéstelenítés során, illetve azt követően, sem pedig súlyos reakcióhoz a nem szándékos intravaszkuláris injekció esetén.

Az alkalmazási előírás egyéb pontjai

A forgalombahozatali engedély jogosultjai megvitatták az alkalmazási előírás 4.3 pontjában szereplő ellenjavallatokat alátámasztó adatokat, a CHMP pedig elfogadta az alkalmazási előírásban történő megtartásukra vonatkozó okfejtést az artikainnal, adrenalinnal vagy a késztermék bármely más segédanyagával szemben túlérzékeny betegek, valamint a kezeléssel nem megfelelően kontrollált epilepsziában szenvedő betegek esetében.

Az alkalmazási előírás 4.4 pontját (Figyelmeztetések) összefoglalták és az alábbi kategóriákat tartalmazza: kardiovaszkuláris betegek, epilepsziás betegek, plazma kolinészteráz-hiányos betegek, vesebetegek, súlyos májbetegek, acetil-kolinészteráz-gátlókkal kezelt, miaszténia gráviszban szenvedő betegek, porfíriás betegek, egyidejűleg halogenizált inhalációs anesztetikumokkal kezelt betegek, vérlemezke-aggregációgátlókkal vagy antikoagulánsokkal kezelt betegek és idős betegek. A legfontosabb biztonságossági aggályok a központi idegrendszerrel és kardiovaszkuláris rendszerrel kapcsolatosak. Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések alpontban óvintézkedések szerepelnek a nem szándékos intravaszkuláris injekciót érintő és az intraneurális injekciót érintő kockázatokra vonatkozóan.

A gyógyszerkölsönhatásokkal kapcsolatos pontot (alkalmazási előírás 4.5 pontja) összefoglalták az egyéb helyi érzéstelenítőkkel, szedatívumokkal, halogenizált illékony altatószerekkel, posztganglionáris adrenerg blokkolókkal, nem szelektív béta-adrenerg blokkolókkal, triciklikus antidepresszánsokkal, katekol-O-metil-transzferáz gátlókkal, proarritmiás szerekkel, ergot típusú oxitocinokkal, szimpatomimetikus vazopresszorokkal és fenotiazinokkal való, additív kölcsönhatások formájában.

A CHMP megállapodott a termékenységgel, terhességgel és szoptatással (alkalmazási előírás 4.6 pont) vonatkozó, közös szövegezésben, belefoglalva a preklinikai vizsgálatok által alátámasztott adatokat, elutasítva az olyan preklinikai vizsgálatokkal kapcsolatos, részletes adatokat, amelyek nem szolgáltattak értékes információkkal az egészségügyi szakemberek számára. Embereknél nem állnak rendelkezésre termékenységre és szoptatásra vonatkozó klinikai adatok.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának globális farmakovigilanciái adatbázisából származó és szakirodalmi adatok vizsgálatát követően a CHMP elfogadta az alkalmazási előírás 4.8 pontjának harmonizált változatát a nemkívánatos hatásokkal kapcsolatosan.

A túladagolásról szóló 4.9. pontban a túladagolás két típusát – abszolút és relatív – ismertetik. Megállapodtak a túladagolás tüneteinek és kezelésének harmonizált leírásáról. A CHMP kérésére beleillesztették a túladagolás lassú vagy késleltetett kialakulásának leírását és a kialakulásig eltelt időre vonatkozó információkat.

Az alkalmazási előírás 2. (Minőségi és mennyiségi összetétel), 3. (Gyógyszerforma), 4.7. (A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre), 5.1. (Farmakodinámiai tulajdonságok), 5.2. (Farmakokinetikai tulajdonságok), 6.1. (Segédanyagok felsorolása), 6.2. (Inkompatibilitások), 6.3. (Felhasználhatósági időtartam), 6.4. (Különleges tárolási előírások), 6.5. (Csomagolás típusa és kiszerelése) és 6.6. pontjának (A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk)

szövegét frissítették a 3. modulban biztosított megfelelő, harmonizált minőségi dokumentációnak, valamint a dokumentumok minőségügyi áttekintéséhez használt legújabb sablonnak megfelelően.

Címkeszöveg és betegtájékoztató

Az alkalmazási előírásban eszközölt módosításokat következetesen átültették a címkeszövegre, azonban egyes pontokat a tagállam általi kitöltésre hagytak meg. A betegtájékoztató az alkalmazási előírás változásainak megfelelően frissítésre került. Ezenfelül az olvashatóság javítása céljából kisebb szerkesztői módosításokat eszközöltek.

3. modul – Minőség

A késztermék oldatos injekció formájában kapható, amely 40 mg/ml artikain-hidrokloridot, valamint kétféle hatáserősségben adrenalin-tartrátot tartalmaz: artikain/adrenalin 40/0,005 mg/ml és artikain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Egyéb összetevők: nátrium-metabiszulfid, nátrium-klorid, dinátrium-edetát, nátrium-hidroxid és az injekcióhoz használt víz. A 3. modul frissített pontjai többek között a következők: hatóanyag, a hatóanyag ellenőrzése, specifikáció, késztermék, a késztermék leírása és összetétele, gyártás, a gyártási folyamat és a folyamatellenőrzések leírása, a folyamat validálása és/vagy értékelése, a segédanyagok ellenőrzése, a késztermék ellenőrzése, specifikációk, elemzési eljárások, a tartályok zárórendszere és stabilitás. A termék minőségi vonatkozásainak harmonizációja elfogadhatónak és kellően megalapozottnak tekinthető.

A CHMP véleményének indoklása

A jelen beterberjesztési eljárás alapja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató, valamint a 3. modul harmonizálása volt a forgalombahozatali engedély jogosultjának kérésére.

Összefoglalva, a forgalombahozatali engedély jogosultja által tett javaslatok és válaszok értékelése, valamint a bizottság keretében folytatott megbeszélések alapján a CHMP elfogadta a Septanest-re és kapcsolódó nevekre vonatkozó kísérőiratok és minőségi dokumentáció harmonizált változatát.

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a kísérőiratok harmonizálására vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint benyújtott beterberjesztést a forgalombahozatali engedély jogosultja kérésnek megfelelően.
- A bizottság megvizsgálta a Septanest és kapcsolódó nevek vonatkozásában a kísérőiratok azonosított eltéréseit a javallatok, az adagolás, az ellenjavallatok, a különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, valamint a terméktájékoztató egyéb pontjai tekintetében.
- A bizottság áttekintette a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, a kísérőiratok javasolt harmonizációját alátámasztó adatok összességét.
- A bizottság áttekintette továbbá a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, a javasolt harmonizált minőségi dokumentációt (3. modul) alátámasztó dokumentáció összességét.

- A bizottság úgy ítélte meg, hogy a Septanest és kapcsolódó nevek vonatkozásában a terméktájékoztató és a minőségi dokumentáció (3. Modul) elfogadható.

A CHMP javasolta a Septanest és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalombahozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó kísérőiratok a III. mellékletben szerepelnek.

Következésképpen a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Septanest és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.