

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Artikainas slopina nervinių impulsų perdavimą sumažindamas arba stabdydamas natrio (Na⁺) ir kalio (K⁺) srautus, kai susidaro nervų veikimo potencialas. Šis vazokonstriktorius mažina kraujagyslių perfuziją injekcijos vietoje ir taip sulėtina anestetiko absorbciją į kraujotaką.

Septanest ir susiję pavadinimai – tai fiksuotų dozių sudėtiniai preparatai, kurių sudėtyje yra artikaino hidrochlorido (40 mg/ml) ir adrenalino tartrato. Šie vaistiniai preparatai gaminami dviejų stiprumų – artikaino / adrenalino 40/0,005 mg/ml ir 40/0,01 mg/ml.

Europos Sąjungoje (ES) Septanest ir susiję pavadinimai įregistruoti išdavus 57 ES registracijos pažymėjimus, 39 nacionalinius registracijos pažymėjimus ir pagal savitarpio pripažinimo procedūrą, kurioje dalyvavo 9 valstybės narės. Registracijos pažymėjimai išduoti 1988–2017 m. ir juose buvo pateikta nevienoda informacija.

2018 m. birželio 4 d. bendrovė „Septodont“ visų registruotojų vardu kreipėsi į Europos vaistų agentūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį, kad būtų suderintos nacionaliniu lygmeniu patvirtintos vaistinių preparatų Septanest ir susijusių pavadinimų (žr. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) nuomonės I priedą) preparato charakteristikų santraukos, ženklinimas, pakuočių lapeliai ir 3 modulyje pateikti kokybės dokumentai.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Toliau išsamiai aptariami tik svarbiausi pakeitimai. Tačiau buvo suderinti visi preparato informacinių dokumentų skyriai.

4.1 skyrius – Terapinės indikacijos

Septanest ir susiję pavadinimai yra vaistiniai preparatai, skirti sukelti vietinę ir kombinuotą vietinę ir regioninę nejautrą atliekant odontologines procedūras suaugusiems ir vyresniems nei 4 metų vaikams (arba nuo 20 kg (44 lb) kūno svorio).

Pagrindiniai įrodymai, kuriais pagrįstas pagal minėtą indikaciją vartojamų šių vaistinių preparatų veiksmingumas, surinkti atlikus 8 klinikinius tyrimus su suaugusiaisiais ir vaikais. Remiantis šių tyrimų rezultatais, kartu su 0,01 arba 0,005 mg/ml koncentracijos adrenalinu vartojamas 40 mg/ml koncentracijos artikainas yra veiksmingas kaip vietinis dantų anestetikas, gydant suaugusiuosius ir vyresnius nei 4 metų vaikus. Be to, registruotojas pateikė moksliniuose straipsniuose paskelbtus bibliografinius duomenis, susijusius su artikaino (40 mg/ml) veiksmingumu, saugumu ir farmakologiniu poveikiu, kai jis vartojamas vienas arba kartu su adrenalinu taikant vietinę dantų anesteziją. Taip pat registruotojas pateikė nuorodas į Amerikos vaikų odontologijos akademijos (angl. *American Academy of Paediatric Dentistry*) gaires dėl vietinės anestezijos taikymo vaikams, atliekant odontologines procedūras, kuriose artikaino (40 mg/ml) ir adrenalino (0,01 mg/ml) tirpalas nurodytas kaip vienas iš injekcinių vietinių anestetikų, kuriuos galima naudoti vaikams.

4.2 skyrius – Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Registruotojas pateikė svarstyti suderintas rekomendacijas dėl vaistinių preparatų dozavimo, atsižvelgdamas į dozes, kurios buvo tiriamos atliekant klinikinius tyrimus, ir remdamasis farmakodinaminių ir farmakokinetinių tyrimų duomenimis. Šis pasiūlymas taip pat atitinka

tarptautines, ES ir nacionalines gaires. Įvairiose nacionaliniu lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose rekomenduojamos skirtingos vaisto dozės pagal indikaciją ir populiaciją (suaugusieji, vaikai ir ypatingos populiacijos).

Atliekant įprastines odontologines procedūras suaugusiesiems, turėtų būti vartojama mažiausia veiksminga anesteziją sukelianti vaisto dozė. Paprastai pakanka ne daugiau kaip vieno artikaino užtaiso turinio. Didesnės apimties procedūroms gali reikėti vieno ir daugiau užtaisų. Vaisto dozė turėtų būti skaičiuojama pagal paciento kūno svorį, o bendra visose injekcijos vietose suleisto vaisto dozė neturėtų viršyti didžiausios rekomenduojamos dozės – 7 mg/kg kūno svorio, kai absoliuti didžiausia rekomenduojama dozė yra 500 mg.

Rekomenduojama dozė pagrįsta klinikinių tyrimų ir moksliniuose straipsniuose paskelbtais duomenimis. Atlikus pereinamojo tyrimo modelio, abipusiai aklą, III fazės tyrimą, kurio metu tirpalo, kuriame artikaino ir adrenalino santykis buvo 1:100 000 ir 1:200 000, poveikis buvo lyginamas su kiekvienos sudėties preparato, kurio buvo suleista kiekvienam tiriamajam į burnos gleivinę, bendros 11,9 ml dozės (kiekviename iš 7 užtaisų buvo 1,7 ml vaistinio preparato) poveikiu, nustatyta, kad naudojant preparatą su skirtinga adrenalino koncentracija, artikaino koncentracija plazmoje labai nesikeičia; taip pat nebuvo nustatyta jokio toksinio poveikio pacientams. Susidarius pernelyg didelei artikaino koncentracijai plazmoje, gali pasireikšti toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, o didelė adrenalino koncentracija kraujyje gali skatinamai veikti širdies ir kraujagyslių sistemą. Remiantis duomenimis, gautais į burnos gleivinę suleidus didžiausią rekomenduojamą artikaino preparato, kuriame jo koncentracija siekė 40 mg/ml, o adrenalino – 0,01 mg/ml, dozę, didžiausia 500 mg terapinė dozė nesukelia intoksikacijos požymių (širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų).

Didžiausia 7 mg/kg rekomenduojama artikaino dozė (kai absoliuti didžiausia rekomenduojama artikaino dozė sveikam 55 kg sveriančiam vaikui yra 385 mg), odontologines procedūras atliekant vaikams, atitinka naujausias Amerikos ir Europos vaikų odontologijos akademijos rekomendacijas. Be to, savo apžvalgoje Leith ir kolegos¹ apžvelgė daug mokslinių straipsnių, kuriuose buvo aprašyti tyrimai, kurių metu artikainas naudotas vaikams, ir priėjo prie išvados, kad 7 mg/kg yra priimtina didžiausia artikaino dozė vaikų populiacijoje.

Registruotojas pasiūlė nenurodyti įprastinės vaisto dozės vaikams, nes dozės parinkimo tyrimų su vaikais neatlikta. Moksliniuose straipsniuose ir gairėse daugiausia buvo minima tik didžiausia vaisto dozė ir ji yra pripažįstama dabartinėje klinikinėje praktikoje. CHMP laikėsi nuomonės, kad informacija apie įprastines dozes yra svarbi, siekiant išvengti netinkamo rekomendacijų dėl vaistų dozavimo aiškinimo ir kad nebūtų vartojamos tik didžiausios vaisto dozės. CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad klinikiniais tyrimais nenustatyta įprastinė vidutinė artikaino dozė. Tačiau, remiantis esamais duomenimis, 2,4–3,5 mg/kg dozės yra veiksmingos gydant daugumą vaikų. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad nesant klinikinių tyrimų duomenų apie įprastines šio vaisto dozes vaikų populiacijoje, šiame poskyryje reikėtų nurodyti apytikrą įprastinių veiksmingų dozių spektrą ir rekomenduoti naudoti mažiausią veiksmingą dozę. Vaisto kiekį, kurį numatoma sušvirkšti, reikėtų nustatyti pagal vaiko svorį ir pagal operacijos apimtį.

Šiame skyriuje paliekamos rekomendacijos mažesnes vaisto dozes skirti pacientams, kuriems nustatyti inkstų ir kepenų veiklos sutrikimai bei cholinesterazės trūkumas plazmoje, taip pat senyviems pacientams. Tačiau CHMP pritarė teiginiui dėl galimo preparato kaupimosi, dėl kurio šių populiacijų pacientams gali pasireikšti toksinis poveikis, rizikos.

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.

Vietos lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose buvo vartojami nevienodi terminai, susiję su vartojimo metodu, ištraukimo švirkštu technika, švirkštimo greičiu ir atsargumo priemonėmis, kurių reikia imtis prieš naudojant vaistą. CHMP nepritarė siūlymui į šį skyrių neįtraukti informacijos apie tai, kad vaisto nereikėtų švirkšti į uždegimo ar infekcijos apimtus audinius, nes vietinio poveikio anestetikus sušvirkštus į tokius audinius, jie gali būti ne tokie veiksmingi. 1 ml/min greitis laikomas idealiu, nes tokiu greičiu švirkščiamas vaistas nepažeidžia audinių nei esant nejautrai, nei jai pasibaigus, o atsitiktinai sušvirkštus vaisto į kraujagyslę, nepasireiškia sunkių reakcijų.

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

Registruotojai aptarė duomenis, kuriais buvo pagrįstos preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyriuje nurodytos kontraindikacijos, ir CHMP pritarė pateiktam loginiam pagrindui palikti nurodymus šio vaisto nenaudoti pacientams, kuriems praeityje buvo nustatytas padidėjęs jautrumas artikainui, adrenalinui arba bent vienai iš galutiniame produkte esančių pagalbinių medžiagų, taip pat epilepsija sergantiems pacientams, kuriems nepakanka šiuo metu taikomo gydymo ligai kontroliuoti.

Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrius (įspėjimai) buvo apibendrintas, kad į jį būtų įtrauktos toliau nurodytos kategorijos: širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų turintys pacientai, epilepsija sergantys pacientai, pacientai, kuriems nustatytas cholinesterazės trūkumas plazmoje, inkstų liga sergantys pacientai, sunkia kepenų liga sergantys pacientai, *myasthenia gravis* sergantys pacientai, kurie gydomi acetilcholinesterazės inhibitoriais, porfirija sergantys pacientai, pacientai, kuriems taikomas gretutinis gydymas helogenintais inhaliuojamaisiais anestetikais, trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais / antikoagulantais gydomi pacientai ir senyvi pacientai. Svarbiausi susirūpinimą dėl saugumo keliantys klausimai – tai pavojai, susiję su centrine nervų sistema ir širdies ir kraujagyslių sistema. Į poskyrį „Naudojimo atsargumo priemonės“ įtrauktos atsargumo priemonės, susijusios su netyčinio vaisto sušvirkštimo į kraujagyslę ir vaisto sušvirkštimo į nervų rizika.

Informacija apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais (preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrius) buvo apibendrinta, joje nurodant, kad pasireiškia vaisto adityvi sąveika su kitais vietinio poveikio anestetikais, raminaisiais, helogenintais lakiisiais anestetikais, užmazginius adrenerginius neuronus blokuojančiais vaistais, neselektyviaisiais beta adrenergiais blokatoriais, tricikliais antidepresantais, katechol-O-metiltransferazės inhibitoriais, aritmiją sukeliančiais vaistais, gimdos susitraukinėjimus sukeliančiais paprastosios skalsės tipo vaistais, simpatomimetiniais vazopresoriais ir fenotiaziniais.

CHMP sutarė dėl informacijos apie vaisingumą, nėštumą ir žindymo laikotarpį (preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyrius) bendros formuluotės; joje pateikti ikiklinikiniai tyrimai pagrįsti duomenys ir išbraukta su ikiklinikiniais tyrimais susijusi išsami informacija, kuri nebuvo naudinga sveikatos priežiūros specialistams. Klinikinių tyrimų duomenų apie žmonių vaisingumą ir žindančias moteris nepateikta.

Įvertinęs duomenis iš registruotojo visuotinės farmakologinio budrumo duomenų bazės ir mokslinių straipsnių, CHMP pritarė suderintai preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriaus, kuriame pateikiama informacija apie nepageidaujamas reakcijas, versijai.

Preparato charakteristikų santraukos 4.9 skyriuje, kuriame pateikta informacija apie perdozavimą, aprašytas dviejų rūšių perdozavimas – absoliutus ir santykinis perdozavimas. Buvo sutarta dėl suderinto perdozavimo simptomų ir gydymo aprašymo. CHMP prašymu, į šį skyrių įtraukta informacija apie laiką iki sulėtėjusios arba uždelstos reakcijos į perdozavimą atsiradimo ir jos požymių aprašymas.

Preparato charakteristikų santraukos 2 skyrius (kokybinė ir kiekybinė sudėtis), 3 skyrius (farmacinė forma), 4.7 skyrius (poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus), 5.1 skyrius (farmakodinaminės savybės), 5.2 skyrius (farmakokinetinės savybės), 6.1 skyrius (pagalbinių medžiagų sąrašas), 6.2 skyrius (nesuderinamumas), 6.3 skyrius (tinkamumo laikas), 6.4 skyrius (specialios laikymo sąlygos), 6.5 skyrius (talpyklės pobūdis ir jos turinys) ir 6.6 skyrius (specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti) atnaujinti atsižvelgiant į atitinkamus suderintus su kokybe susijusius dokumentus 3 modulyje ir į naujausią QRD šabloną.

Ženklimas ir pakuotės lapelis

Vaistinio preparato ženklimas buvo nuosekliai pakoreguotas, atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus, tačiau kai kurie skyriai buvo palikti užpildyti nacionaliniu lygmeniu. Pakuotės lapelis iš dalies pakeistas atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus. Be to, siekiant padaryti tekstą geriau suprantamą, padaryti keli redakcinio pobūdžio pakeitimai.

3 modulis – Kokybė

Galutinis produktas – tai injekcinis tirpalas, kuriame yra artikaino hidrochlorido (40 mg/ml) ir adrenalino tartrato, ir jis gaminamas dviejų stiprumų – artikaino / adrenalino 40/0,005 mg/ml ir 40/0,01 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos yra natrio metabisulfitas, natrio chloridas, dinatrio edetatas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo. Atnaujinti 3 modulio skyriai: veiklioji medžiaga, veikliosios medžiagos kontrolė, specifikacija, galutinis produktas, galutinės medžiagos aprašymas ir sudėtis, gamyba, gamybos proceso ir proceso kontrolės priemonių aprašymas, proceso patvirtinimas ir (arba) vertinimas, pagalbinių medžiagų kontrolė, galutinės medžiagos kontrolė, specifikacijos, analizės procedūros, talpyklės uždorio sistema ir stabilumas. Tai, kaip buvo suderinti šio preparato kokybės aspektai, yra priimtina ir tinkamai pagrįsta.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Ši kreipimosi procedūra buvo pradėta siekiant, registruotojo prašymu, suderinti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį, taip pat suderinti 3 modulyje pateiktus dokumentus.

Taigi, remdamasis registruotojo pateiktų pasiūlymų ir atsakymų vertinimu ir įvykus diskusijoms komitete, CHMP pritarė suderinti Septanest ir susijusių pavadinimų preparato informaciniuose dokumentuose bei kokybės dokumentuose pateiktos informacijos formulavimui.

Kadangi

- komitetas apsvairstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį dėl preparato informacinių dokumentų suderinimo, kurio reikalavo registruotojas;
- komitetas apsvairstė pranešime dėl Septanest ir susijusių pavadinimų nurodytus preparatų informacinių dokumentų skirtumus, susijusius su indikacijomis, dozavimu, kontraindikacijomis, specialiais įspėjimais ir atsargumo priemonėmis, taip pat kituose preparato informaciniuose dokumentuose nustatytus skirtumus;

- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymus dėl preparato informacinių dokumentų suderinimo;
- be to, komitetas peržiūrėjo visus dokumentus, kuriuos registruotojas pateikė kartu su svarstyti pateiktais suderintais kokybės dokumentais (3 modulis);
- komitetas nusprendė, kad suderinti Septanest ir susijusių pavadinimų preparato informaciniai dokumentai ir kokybės dokumentai yra priimtini;

CHMP rekomendavo keisti Septanest ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato informaciniai dokumentai pateikti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Taigi, CHMP padarė išvadą, kad, preparato informaciniuose dokumentuose padarius pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, Septanest ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.