

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Artikaīns inhibē nervu impulsu vadīšanu, samazinot vai bloķējot nātrija (Na^+) un kālija (K^+) plūsmu nervu darbības potenciāla izplatīšanās laikā. Vazokonstriktors samazina asinsvadu perfūziju injekcijas vietā, un attiecīgi samazinās anestēzijas līdzekļa uzsūkšanās ātrums asinsritē.

Septanest un sinonīmisko nosaukumu zāles ir fiksētas devas kombinētie preparāti, kas satur artikaīna hidrohlorīdu 40 mg/ml un adrenalīna tartrātu. Ir pieejami divi zāļu stiprumi: artikaīns/adrenalīns 40/0,005 mg/ml un artikaīns/adrenalīns 40/0,01 mg/ml.

Septanest un sinonīmisko nosaukumu zāles Eiropas Savienībā (ES) ir reģistrētas ar 57 reģistrācijas apliecībām (RA), 39 tikai nacionālām RA un savstarpējās atzīšanas procedūru (MRP), kurā iesaistītas 9 dalībvalstis. RA ir piešķirtas laikposmā no 1988. līdz 2017. gadam, un reģistrētās informācijas līmenis ir bijis nevienmērīgs.

Septodont 2018. gada 4. jūnijā visu reģistrācijas apliecību īpašnieku (RAĪ) vārdā iesniedza Eiropas Zāļu aģentūrai lūgumu uzsākt pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai saskaņotu valstu zāļu aprakstus, marķējuma tekstus, lietošanas instrukcijas un 3. moduli ar kvalitātes raksturojumu Septanest un sinonīmisko nosaukumu zālēm (skat. CHMP atzinuma I pielikumu).

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Tālāk detalizēti ir aplūkotas tikai nozīmīgākās izmaiņas. Taču saskaņoti ir visi zāļu informācijas punkti.

4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas

Septanest un sinonīmisko nosaukumu zāles ir indicētas vietējai un vietējai reģionālai anestēzijai zobārstniecības procedūrās pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma (vai ar ķermeņa masu, sākot no 20 kg jeb 44 mārciņām).

Galvenie pierādījumi, kas pamato efektivitāti minētajā indikācijā, ir iegūti 8 klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka 40 mg/ml artikaīns ar 0,01 mg/ml vai 0,005 mg/ml adrenalīnu ir efektīvs vietējās anestēzijas līdzeklis zobārstniecībā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma. RAĪ arī iesniedza datus no zinātniskajām publikācijām par artikaīna 40 mg/ml efektivitāti, drošumu un farmakoloģiju, lietojot artikaīnu atsevišķi vai kombinācijā ar adrenalīnu vietējai anestēzijai zobārstniecībā. Turklāt RAĪ atsaucās uz Amerikas Bērnu zobārstniecības akadēmijas vadlīnijām par vietējās anestēzijas lietošanu pediatriem pacientiem (2015. g.), kur artikaīna 40 mg/ml šķīdums ar adrenalīnu 0,01 mg/ml bija minēts kā viens no injicējamiem vietējās anestēzijas līdzekļiem, ko var apsvērt lietošanai bērniem.

4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids

Devas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica saskaņot dozēšanas rekomendācijas, pamatojoties uz klīniskajos pētījumos pētītajām devām, ko pamato farmakodinamikas un farmakokinētikas dati. Šis priekšlikums arī atbilst starptautiskām, Eiropas un nacionālām vadlīnijām. Dažādos nacionālos zāļu aprakstos ieteiktās devas atšķiras atkarībā no indikācijas un populācijas grupas (pieaugušie, bērni un īpašas populācijas).

Rutīnas zobārstniecības procedūrās pieaugušajiem jālieto zemākā deva, kas nodrošina efektīvu anestēziju. Parasti pietiek ar saturu, kas ietilpst ne vairāk kā vienā artikaīna kasetnē. Plašākām procedūrām var vajadzēt vienu vai vairākas kasetnes. Deva ir jāaprēķina atkarībā no pacienta ķermeņa masas, un kopējā deva visās injicēšanas vietās nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo devu 7,0 mg uz 1 kg ķermeņa masas un absolūto maksimālo ieteicamo devu 500 mg.

Ieteicamā deva ir pamatota ar klīniskiem un literatūras datiem. Krusteniskā, dubultaklinātā III fāzes pētījumā, kur salīdzinātas artikaīna/adrenalīna devas attiecībā 1:100 000 un 1:200 000, kopumā injicējot katras pētāmās personas mutes dobumā 11,9 ml (1,7 ml katrā no 7 kasetnēm) no katra preparāta, pierādīja, ka adrenalīna koncentrācijas atšķirība neizraisa nozīmīgi atšķirīgu artikaīna līmeni plazmā, kā arī pacientiem nenovēroja toksicitāti. Pārmērīga artikaīna koncentrācija plazmā var izraisīt kardiovaskulāro toksicitāti, savukārt augsts adrenalīna līmenis asinīs var izraisīt kardiovaskulāro stimulāciju. Iegūtie dati pēc artikaīna 40 mg/ml un adrenalīna 0,01 mg/ml injicēšanas mutes dobumā maksimālajā ieteicamajā artikaīna devā liecina, ka maksimālā terapeitiskā deva 500 mg neizraisa intoksikācijas pazīmes (sirds un asinsvadu problēmas) veselīgiem pacientiem.

Bērniem zobārstniecības procedūrās ieteiktā maksimālā deva 7 mg/kg artikaīna (un absolūtā maksimālā deva 385 mg artikaīna veselam bērnam ar ķermeņa masu 55 kg) atbilst Amerikas un Eiropas Bērnu zobārstniecības akadēmijas jaunākajiem ieteikumiem. Leith un kolēģu veiktā pārskatā¹ autori analizēja vairākas publikācijas par artikaīna lietošanu bērniem un secināja, ka 7 mg/kg ir pieņemama maksimālā artikaīna deva bērniem.

RAĪ ierosināja nenorādīt bērniem lietojamo parasto devu, jo trūkst devas izvēles pētījumu ar bērniem. Tikai par maksimālo devu ir plaši ziņots zinātniskajās publikācijās un vadlīnijās, un to atzīst pašreizējā praksē. CHMP uzskatīja, ka informācija par parastajām devām ir būtiska, lai novērstu devas ieteikumu nepareizu interpretēšanu un tikai maksimālo devu lietošanu. CHMP ņēma vērā, ka parastā vidējā artikaīna deva nav noskaidrota klīniskajos pētījumos. Taču esošie dati liecina, ka devas no 2,4 līdz 3,5 mg/kg ir efektīvas vairumam pediatriko pacientu. Tāpēc CHMP uzskata, ka, tā kā nav klīniskos pētījumos iegūtu datu par parastajām devām bērniem, šajā apakšpunktā ir jānorāda aptuvenais parasto efektīvo devu diapazons, kā arī ieteikums lietot vismazāko efektīvo devu. Injicējamais daudzums ir jānosaka pēc bērna svara, kā arī procedūras apmēra.

Tiek saglabāti ieteikumi lietot samazinātu devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, aknu darbības traucējumiem, nepietiekamu holīnesterāzes līmeni plazmā un gados vecākiem pacientiem. Taču CHMP ir apstiprinājusi norādījumu par zāļu iespējamās akumulācijas risku, kas var izraisīt toksicitāti šajās populācijās.

Vietējos zāļu aprakstos ir izmantota atšķirīga terminoloģija attiecībā uz ievadīšanas metodi, aspirācijas tehniku, injicēšanas ātrumu un piesardzības pasākumiem pirms lietošanas. CHMP neatbalstīja teksta izlaišanu par izvairīšanos injicēt zāles iekaisušos vai inficētos audos, jo vietējo anestēzijas līdzekļu injicēšana šādos audos var samazināt anestēzijas līdzekļa efektivitāti. Ievadīšanas ātrumu 1 ml/min uzskata par optimālu, jo tas anestēzijas laikā vai pēc tās neizraisa audu bojājumus, kā arī nopietnas reakcijas nejaušas intravaskulāras injicēšanas gadījumā.

Citi zāļu apraksta apakšpunkti

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.

Datus, kas pamato zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā iekļautās kontraindikācijas, apsprieda ar RAĪ, un CHMP piekrita sniegtajam pamatojumam saglabāt tos zāļu aprakstā kā kontraindikācijas pacientiem ar agrāku hipersensitivitāti pret artikaīnu, adrenalīnu vai jebkuru no gatavo zāļu palīgvielām, kā arī pacientiem ar epilepsiju, kas netiek pietiekami kontrolēta ar ārstēšanu.

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts (Brīdinājumi) ir apkopots šādās kategorijās: pacienti ar kardiovaskulāriem traucējumiem, pacienti ar epilepsiju, pacienti ar nepietiekamu holīnesterāzes līmeni plazmā, pacienti ar nieru slimībām, pacienti ar smagām aknu slimībām, pacienti ar myasthenia gravis, ko ārstē ar acetilholīnesterāzes inhibitoriem, pacienti ar porfīriju, pacienti, kuri vienlaikus saņem ārstēšanu ar halogenētiem inhalējamiem anestēzijas līdzekļiem, pacienti, kuri saņem ārstēšanu ar prettrombocītu līdzekļiem/antikoagulantiem, un gados vecāki pacienti. Nozīmīgākās bažas par drošumu ir riski saistībā ar centrālo nervu sistēmu un sirds un asinsvadu sistēmu. Apakšpunktā par piesardzību lietošanā ir iekļauti piesardzības apsvērumi attiecībā uz risku, kas saistīts ar nejašu injicēšanu asinsvados un injicēšanu nervos.

Mijiedarbība ar citām zālēm (zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts) ir apkopota tādās grupās kā aditīva mijiedarbība ar citiem vietējās anestēzijas līdzekļiem, sedatīviem, halogenētiem gaistošiem anestēzijas līdzekļiem, postganglionāriem adrenergiskiem blokatoriem, neselektīviem beta-adrenergiskiem blokatoriem, tricikliskiem antidepresantiem, katehol-O-metiltransferāzes inhibitoriem, zālēm, kas izraisa aritmiju, vilkazoju alkaloīda oksitocīna preparātiem, simpatomimētiskiem vazopresoriem un fentiazīniem.

CHMP vienojās par kopēju tekstu par fertilitāti, grūtniecību un laktāciju (zāļu apraksta 4.6. apakšpunkts), ko pamato dati no preklīniskiem pētījumiem, noraidot detalizētu informāciju par preklīniskiem pētījumiem, kas nesniedz veselības aprūpes speciālistiem noderīgu informāciju. Nav pieejami klīniskie dati par cilvēku fertilitāti un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Pēc RAĪ globālās farmakovigilances datubāzes un zinātnisko publikāciju datu izvērtēšanas CHMP vienojās par harmonizētu zāļu apraksta 4.8. apakšpunkta versiju par blakusparādībām.

Zāļu apraksta 4.9. apakšpunktā par pārdozēšanu ir aprakstīti divi dažādi pārdozēšanas veidi – absolūtā un relatīvā pārdozēšana. Tika panākta vienošanās par harmonizētu simptomu un pārdozēšanas ārstēšanas aprakstu. Pēc CHMP pieprasījuma ir iekļauta informācija par laiku līdz pārdozēšanas efekta sākumam un lēna vai aizkavēta pārdozēšanas efekta sākšanās apraksts.

Zāļu apraksta 2. punkts (Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs), 3. punkts (Zāļu forma), 4.7. apakšpunkts (Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus), 5.1. apakšpunkts (Farmakodinamiskās īpašības), 5.2. apakšpunkts (Farmakokinētiskās īpašības), 6.1. apakšpunkts (Palīgvielu saraksts), 6.2. apakšpunkts (Nesaderība), 6.3. apakšpunkts (Uzglabāšanas laiks), 6.4. apakšpunkts (Īpaši uzglabāšanas nosacījumi), 6.5. apakšpunkts (Iepakojuma veids un saturs) un 6.6. apakšpunkts (Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos) ir atjaunināti saskaņā ar attiecīgi harmonizēto Kvalitātes dokumentāciju 3. modulī un jaunāko QRD veidni.

Marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Zāļu aprakstā ieviestās izmaiņas konsekvēnti tika ieviestas marķējumā, atstājot dažus punktus aizpildīšanai valsts līmenī. Lietošanas instrukciju mainīja atbilstoši zāļu apraksta izmaiņām. Turklāt ieviesa dažas redakcionālas izmaiņas lasāmības uzlabošanai.

3. modulis – Kvalitāte

Gatavās zāles ir pieejamas kā šķīdums injekcijām, kas satur artikaīna hidrohlorīdu 40 mg/ml un adrenalīna tartrātu 2 dažādos stiprumos: artikaīns/adrenalīns 40/0,005 mg/ml un artikaīns/adrenalīns 40/0,01 mg/ml.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs metabisulfīts, nātrijs hlorīds, nātrijs edetāts, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām. Ir atjauninātas šādas 3. moduļa sadaļas: aktīvā viela, aktīvās vielas kontrole, raksturojums, gatavās zāles, gatavās vielas apraksts un sastāvs, ražošana, ražošanas procesa un procesa kontroles apraksts, procesa validācija un/vai novērtējums, palīgvielu kontrole, gatavās vielas kontrole, specifikācijas, analītiskās procedūras, iepakojums un tā noslēgšanas sistēma un stabilitāte. Zāļu kvalitātes aspektu harmonizēšanu uzskata par pieņemamu un pietiekami pamatotu.

CHMP atzinuma pamatojums

Šis pārvērtēšanas procedūras pamatā ir zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas, kā arī 3. moduļa harmonizēšana pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka lūguma.

Visbeidzot, ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un atbilžu izvērtējumu, kā arī pēc apspriedēm komitejā, CHMP pieņēma harmonizētu zāļu informācijas un kvalitātes dokumentu tekstu Septanest un sinonīmisko nosaukumu zālēm.

Tā kā:

- komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu attiecībā uz zāļu informācijas harmonizēšanu pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka lūguma;
- komiteja izvērtēja konstatētās atšķirības Septanest un sinonīmisko nosaukumu zāļu indikācijās, devās, kontrindikācijās, informācijā par īpašiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kā arī citos zāļu informācijas punktos;
- komiteja izskatīja datu kopumu, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis kā pamatojumu ierosinātajai zāļu informācijas harmonizēšanai;
- turklāt komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentāciju, kas pamatoja ierosināto harmonizēto Kvalitātes dokumentāciju (3. modulis);
- komiteja harmonizēto Septanest un sinonīmisko nosaukumu zāļu informāciju un kvalitātes dokumentāciju (3. modulis) uzskatīja par pieņemamu,

CHMP ieteica grozīt noteikumus reģistrācijas apliecībām, kuru zāļu informācija ir iekļauta Septanest un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) III pielikumā.

Tādēļ CHMP secināja, ka Septanest un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veiktas iepriekš minētās izmaiņas.