

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Articaine jinibixxi l-konduzzjoni ta' impulsi tan-nervituri billi jnaqqas jew jimblokka l-flussi ta' sodju (Na⁺) u potassju (K⁺) waqt il-propagazzjoni tal-potenzjal tal-azzjoni tan-nerv. Il-vażokostriktur inaqqas il-perfużjoni vaskulari fis-sit tal-injezzjoni u konsegwentement inaqqas ir-rata ta' assorbiment tal-anestetiku fiċ-ċirkolazzjoni.

Septanest u ismijiet assoċjati huwa prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fih articaine hydrochloride 40 mg/ml u adrenaline tartrate. Dan jiġi f'2 qawwiet: articaine/adrenaline 40/0.005 mg/ml u articaine/adrenaline 40/0.01 mg/ml.

Septanest u ismijiet assoċjati huwa awtorizzat fl-Unjoni Ewropea (UE) fil-forma ta' 57 awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAs); 39 MAs purament nazzjonali u Proċedura ta' Rikonossiment Reċiproku (MRP) li tinvolvi 9 Stati Membri (MS). L-MAs ingħataw bejn l-1988 u l-2017 b'livell mhux indaqs ta' informazzjoni rreġistrata.

Fl-4 ta' Ġunju 2018, Septodont, f'isem id-detenturi kollha tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs), ipprezentat lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini referenza skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE, sabiex jiġu armonizzati s-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) nazzjonali, it-tikkettar, il-fuljett ta' tagħrif u l-Modulu 3 tal-kwalità tal-prodotti mediċinali Septanest u ismijiet assoċjati (ara Anness I tal-opinjoni tas-CHMP).

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

It-tibdil l-aktar maġġuri biss ġie diskuss fid-dettall hawn taft. Madankollu, ġew armonizzati s-sezzjonijiet kollha tal-PI.

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet Terapewtiċi

Septanest u ismijiet assoċjati huwa indikat għall-anesteżija lokali u loko-reġjonali fi proċeduri dentali f'adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal minn età ta' aktar minn 4 snin [jew minn 20 kg (44lbs) tal-piż tal-ġisem].

L-evidenza ewlenija li tappoġġa l-effikaċja fl-indikazzjoni ta' hawn fuq hija derivata minn 8 studji kliniċi li saru f'adulti u fit-tfal. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji jindikaw li articaine 40 mg/mL ma' 0.01 mg/mL jew ma' 0.005 mg/mL adrenaline huwa effettiv daqs anestetiku dentali lokali f'adulti u fit-tfal ta' aktar minn 4 snin. Barra minn hekk, l-MAH ipprezenta data bibliografika minn pubblikazzjonijiet dwar l-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakoloġija ta' articaine 40 mg/mL waħdu jew ma' adrenalina f'anesteżija lokali dentali. Barra minn hekk, l-MAH għamel referenza għal-linji gwida mill-Akkademija Amerikana tad-Dentistria Pedjatrika dwar l-użu ta' anesteżija lokali għal pazjenti dentali pedjatriċi (2015) li fihom articaine 40 mg/mL soluzzjoni ma' adrenaline 0.01 mg/mL hija elenkata fost l-anestetiki lokali injettabbli li jistgħu jiġu kkunsidrati għat-tfal.

Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

L-MAH ippropona rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ armonizzati abbażi tad-dożi studjati fi provi kliniċi u appoġġati minn data farmakodinamika u farmakokinetika. Din il-proposta hija wkoll konformi ma' linji gwida internazzjonali, Ewropej u nazzjonali. Id-dożi rakkomandati f'diversi SmPCs nazzjonali jvarjaw skont l-indikazzjoni u l-grupp tal-popolazzjoni (adulti, tfal u popolazzjoni speċjali).

Għal proċeduri dentali ta' rutina f'adulti, għandha tintuża d-doża l-aktar baxxa li twassal għal anesteżija effettiva. Il-kontenut ta' sa skartoċċ wieħed ta' articaine normalment ikun biżżejjed.

Għal proċeduri aktar estensivi, jista' jkun meħtieġ skartoċċ wieħed jew aktar. Id-doża għandha tiġi kkalkulata skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent u d-doża totali għas-siti injettati kollha m'għandhiex taqbeż id-doża massima rakkomandata ta' 7.0 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem b'doża massima assoluta rakkomandata ta' 500 mg.

Id-doża rakkomandata hija appoġġata minn data klinika u tal-letteratura. Studju inkroċjat, double-blind ta' Fażi III, li jqabbel articaine/adrenaline 1:100 000 u 1:200 000, b'total ta' 11.9 mL (1.7 mL f'kull wieħed mis-7 skrataċ) ta' kull formulazzjoni mogħtija ġol-ħalq lil kull individwu, wera li d-differenza fil-konċentrazzjoni ta' adrenaline ma wasslitx għal xi differenza sinifikanti fil-livelli ta' articaine fil-plażma u li l-ebda tossiċità ma ġiet osservata fil-pazjenti. Konċentrazzjoni eċċessiva ta' articaine fil-plażma tista' tirriżulta f'tossiċità kardjovaskulari, filwaqt li livelli għoljin ta' adrenaline fid-demm jistgħu jwasslu għal stimolazzjoni kardjovaskulari. Data miksuba wara għoti ġol-ħalq ta' articaine 40 mg/mL ma' adrenaline 0.01 mg/mL bid-doża massima rakkomandata għal articaine wriet li d-doża terapewtika massima ta' 500 mg ma tipproduċix sinjali ta' intossikazzjoni (problemi kardjovaskulari) f'pazjenti b'saħħithom.

Id-doża massima rakkomandata ta' 7 mg/kg ta' articaine (b'doża massima assoluta ta' 385 mg articaine għal wild b'saħħtu ta' 55 kg piż tal-ġisem) fi proċeduri dentali għall-popolazzjoni pedjatrika hija konformi mal-aħħar rakkomandazzjonijiet mill-Akkademija Amerikana u Ewropea tad-Dentistrija Pedjatrika. B'mod simili, f'rieżami minn Leith u kollegi¹, l-awturi analizzaw bosta pubblikazzjonijiet li jużaw articaine fit-tfal, u kkonkludew li 7 mg/kg ta' articaine hija doża massima aċċettabbli f'popolazzjoni pedjatrika.

L-MAH ippropona biex ma tiġix speċifikata d-doża tas-soltu fit-tfal minħabba n-nuqqas ta' studju ta' għażla tad-doża f'pazjenti pedjatriċi. Id-doża massima biss ġiet irrappurtata ħafna fil-letteratura u l-linji gwida u rikonossuta fil-prattika attwali. Is-CHMP qies li informazzjoni dwar doži tas-soltu hija importanti biex tipprevjeni misinterpretazzjoni ta' rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ u użu ta' doži massimi biss. Is-CHMP innota li d-doża medja tas-soltu ta' articaine ma kinitx stabbilita fil-provi kliniċi. Madankollu, id-data eżistenti tissuġġerixxi li doži li jvarjaw minn 2.4 sa 3.5 mg/kg huma effettivi għal ħafna mill-pazjenti pedjatriċi. Għalhekk, is-CHMP huwa tal-fehma li fin-nuqqas ta' data minn prova klinika għad-doži tas-soltu fil-popolazzjoni pedjatrika, il-medda approssimattiva ta' doži effettivi tas-soltu għandha tiġi speċifikata f'din is-subsezzjoni kif ukoll rakkomandazzjoni biex tintuża d-doża l-aktar baxxa effettiva. Il-kwantità li għandha tiġi injettata għandha tiġi determinata mill-piż tal-wild u l-kobor tal-operazzjoni.

Ir-rakkomandazzjonijiet dwar doži aktar baxxi għal pazjenti b'disturbi tal-kliewi, disturbi tal-fwied, defiċjenza ta' kolinesterasi tal-plażma u pazjenti anzjani jinżammu. Madankollu, id-dikjarazzjoni dwar ir-riskju ta' akkumulazzjoni possibbli tal-prodott li twassal għal tossiċità f'dawn il-popolazzjonijiet ġiet approvata mis-CHMP.

Kien hemm terminoloġija differenti, użata fl-SmPCs lokali, dwar il-metodu ta' mnejn jingħata, teknika ta' aspirazzjoni, rata ta' injezzjoni u prekawzjonijiet qabel l-użu. Is-CHMP ma approvax it-tneħħija tal-formulazzjoni dwar l-evitar ta' għoti f'tessut infjammjat jew infettat peress li injezzjoni ta' anestetiki lokali f'tessut bħal dan tista' tirriżulta f'effettività mnaqqsa tal-anestetiki. Ir-rata ta' 1 ml/min titqies bħala ideali peress li din ma tipproduċix ħsara fit-tessut waqt jew wara l-anesteżija, kif ukoll kwalunkwe reazzjoni serja f'każ ta' injezzjoni intravaskulari aċċidentali.

Sezzjonijiet Oħrajn tal-SmPC

Id-data li tappoġġa l-kontraindikazzjonijiet inklużi fis-sezzjoni 4.3 tal-SmPC ġiet diskussa mill-MAHs u r-raġunament ipprovdut biex jinżammu fl-SmPC sar qbil dwaru mis-CHMP għal pazjenti bi storja

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.

ta' sensitività eċċessiva għal articaine, għal adrenaline jew għal xi waħda mis-sustanza attivi tal-prodott finali u pazjenti b'epilessija li ma tiġix ikkontrollata b'mod adegwat mill-kura.

Is-sezzjoni 4.4 tal-SmPC (Twissijiet) iġabret fil-qosor biex tinkludi l-kategoriji ta' hawn taħt: pazjenti b'disturbi kardjovaskulari, pazjenti epilettici, pazjenti b'defiċjenza ta' kolinesterasi tal-plażma, pazjenti b'mard tal-kliwi, pazjenti b'mard sever tal-fwied, pazjenti b'mijastenija gravi kkurati b'inibituri ta' acetylcholinesterase, pazjenti b'porfirija, pazjenti b'kura konkomitanti ma' anestetici ta' inalazzjoni alloġenta, pazjenti li jirċievu kura b'antipjastri / antikoagulanti u pazjenti anzjani. It-tħassib l-aktar importanti dwar is-sigurtà huwa riskji relatati mas-sistemi nervużi ċentrali u kardjovaskulari. Fis-subsezzjoni prekawzjonijiet għall-użu, il-prekawzjonijiet huma inklużi għal riskju assoċjat ma' injezzjoni intravaskulari aċċidentali u riskju assoċjat ma' injezzjoni intranewrali.

L-interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra (sezzjoni 4.5 tal-SmPC) iġabru fil-qosor f'interazzjonijiet addittivi ma' anestetici lokali oħrajn, sedattivi, anestetici volatili alloġenati, sustanzi tal-imblokk adrenergici postganglijonici, imblokkaturi adrenergici tar-riċetturi beta mhux selettivi, antidipressanti triċikliċi, inibituri ta' catechol-O-methyl transferase, mediċini li jikkawżaw aritmiji, mediċini ossitossici tat-tip ergotina, vażopressuri simpatomimetici u phenothiazines.

Is-CHMP qabel dwar frażijiet komuni, dwar il-fertilità, tqala u treddiġħ (sezzjoni 4.6 tal-SmPC) dwar data appoġġata minn studji preklinici, li jirrifjutaw informazzjoni dettaljata dwar l-istudji preklinici li ma pprovdewx informazzjoni importanti għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa. M'hemm l-ebda data disponibbli fil-bnedmin dwar il-fertilità u ommijiet li jkunu qed irediġħu.

Sar qbil mis-CHMP dwar verżjoni armonizzata tas-sezzjoni 4.8 tal-SmPC dwar avvenimenti avversi wara li vvaluta data mill-baži tad-data ta' farmakovigilanza globali tal-MAH u data tal-letteratura.

Fis-sezzjoni 4.9 tal-SmPC dwar doża eċċessiva, hemm deskritti żewġ tipi differenti; doża eċċessiva assoluta u relattiva. Sar qbil dwar deskrizzjoni armonizzata tas-sintomi u l-ġestjoni ta' doża eċċessiva. Informazzjoni dwar il-ħin tal-bidu u deskrizzjoni ta' bidu bil-mod jew ittardjat għal doża eċċessiva tad-dożaġġ ġiet inkluża fuq talba tas-CHMP.

Sezzjonijiet 2 (għamla kwalitattiva u kwantitattiva), 3 (għamla farmaċewtika), 4.7 (Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni), 5.1 (proprjetajiet farmakodinamici), 5.2 (proprjetajiet farmakokinetici), 6.1 (lista ta' eċċipjenti), 6.2 (inkompatibilitajiet), 6.3 (żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali), 6.4 (prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna), 6.5 (in-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih) u 6.6 (Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor) tal-SmPC ġew aġġornati f'konformità mad-dokumentazzjoni tal-Kwalità armonizzata rispettiva tagħhom ipprovduta f'modulu 3 u f'konformità mal-aħħar mudell tal-QRD.

Tikkettar u Fuljett ta' Tagħrif

Tibdil introdott fl-SmPC ġie rifless b'mod konsistenti fit-tikkettar, b'xi sezzjonijiet li tħallew biex jimtlew fuq livell nazzjonali. Il-fuljett ta' tagħrif (PL) ġie emendat f'konformità mal-bidliet proposti għall-SmPC. Barra minn hekk ġew introdotti xi bidliet editorjali biex ikun jista' jinqara aħjar.

Modulu 3 - Kwalità

Il-prodott finali huwa pprezentat b'ħala soluzzjoni għall-injezzjoni li fiha articaine hydrochloride 40 mg/ml u adrenaline tartrate f'2 qawwiet: articaine/adrenaline 40/0.005 mg/ml u articaine/adrenaline 40/0.01 mg/ml.

Sustanzi oħrajn jinkludu sodium metabisulfite, sodium chloride, disodium edetate u sodium hydroxide u ilma għall-injezzjoni. Is-sezzjonijiet aġġornati ta' Modulu 3 jinkludu: Sustanza attiva, kontroll tas-sustanza attiva, speċifikazzjoni, prodott finali, deskrizzjoni u kompożizzjoni tas-sustanza finali, manifattura, deskrizzjoni tal-proċess ta' manifattura u kontrolli tal-proċess,

validazzjoni u/jew evalwazzjoni tal-proċess, kontroll tal-eċċipjenti, kontroll tas-sustanza finali, speċifikazzjonijiet, proċeduri analitiċi, sistema ta' għeluq u stabbiltà tal-kontenitur. L-armonizzazzjoni tal-aspetti tal-kwalità ta' dan il-prodott titqies bħala aċċettabbli u ġġustifikata b'mod adegwat.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Il-bażi għal din il-proċedura ta' referenza kienet armonizzazzjoni tal-SmPC, tikkettar u fuljett ta' tagħrif kif ukoll armonizzazzjoni tal-Modulu 3 fuq talba tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Bħala konklużjoni, abbażi tal-valutazzjoni tal-proposti u r-risponsi tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u wara d-diskussjonijiet tal-Kumitat, is-CHMP adotta formulazzjoni armonizzata ta' informazzjoni dwar il-prodott u dokumentazzjoni tal-kwalità għal Septanest u ismijiet assoċjati.

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-armonizzazzjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott kif mitlub mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi fl-informazzjoni dwar il-prodott identifikati fin-notifika għal Septanest u ismijiet assoċjati, għall-indikazzjonijiet, il-pożoloġija, il-kontraindikazzjonijiet, it-twissijiet speċjali u l-prekawzjonijiet għall-użu, kif ukoll is-sezzjonijiet li jifdal tal-informazzjoni dwar il-prodott;
- Il-Kumitat irrieżamina t-totalità tad-data pprezentata mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq b'apport għall-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott;
- Barra minn hekk, il-Kumitat irrieżamina t-totalità tad-dokumentazzjoni pprezentata mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq bħala apport għad-dokumentazzjoni dwar il-Kwalità armonizzata proposta (Modulu 3);
- Il-Kumitat ikkunsidra l-informazzjoni dwar il-prodott armonizzata u dokumentazzjoni dwar il-Kwalità (Modulu 3) għal Septanest u ismijiet assoċjati bħala aċċettabbli;

Is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom l-informazzjoni dwar il-prodott ġiet stabbilita fl-Anness III għal Septanest u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

Bħala konsegwenza, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Septanest u ismijiet assoċjali jibqa' favorevoli, soġġett għat-tibdil miftiehem fl-informazzjoni dwar il-prodott.