

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Artykaina hamuje przewodzenie impulsów nerwowych poprzez zmniejszenie lub zablokowanie przepływu jonów sodowych (Na<sup>+</sup>) i potasowych (K<sup>+</sup>) w trakcie propagacji potencjału czynnościowego nerwu. Środek obkurczający naczynia zmniejsza perfuzję naczyniową w miejscu wstrzyknięcia, przez co zmniejsza wchłanianie środka znieczulającego do krwiobiegu.

Produkt leczniczy Septanest i nazwy produktów związanych jest produktem złożonym o ustalonym składzie zawierającym chlorowodorek artykainy (40 mg/ml) i winian adrenaliny. Dostępne są dwie moce produktu: 40/0,005 mg/ml artykainy/adrenaliny i 40/0,01 mg/ml artykainy/adrenaliny.

Produkt leczniczy Septanest i nazwy produktów związanych jest zatwierdzony w Unii Europejskiej (UE) na mocy 57 pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, 39 krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz procedury wzajemnego uznania obejmującej 9 państw członkowskich. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały przyznane w latach 1988 – 2017, przy czym poziom zarejestrowanych informacji jest niejednorodny.

Dnia 4 czerwca 2018 r. firma Septodont w imieniu wszystkich podmiotów odpowiedzialnych przedstawiła Europejskiej Agencji Leków wniosek na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE w celu ujednoczenia krajowych charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), etykiet, ulotek informacyjnych i modułu 3 dotyczącego jakości dla produktów leczniczych Septanest i nazw produktów związanych (zob. załącznik I do opinii CHMP).

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP**

Poniżej omówiono szczegółowo jedynie najważniejsze zmiany. Ujednoczone zostały jednak wszystkie punkty druków informacyjnych.

### **Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Septanest i nazwy produktów związanych jest wskazany do stosowania w znieczuleniu miejscowym i regionalnym w zabiegach stomatologicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 4 lat [lub o masie ciała powyżej 20 kg (czyli 44 funty)].

Główne dane potwierdzające skuteczność w powyżej wymienionym wskazaniu pochodzą z 8 badań klinicznych z udziałem osób dorosłych i dzieci. Wyniki tych badań wskazują, że artykaina 40 mg/ml z adrenaliną 0,01 mg/ml lub 0,005 mg/ml jest skuteczna jako miejscowy środek znieczulający w stomatologii u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat. Ponadto podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z piśmiennictwa dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i farmakologii artykainy 40 mg/ml podawanej samodzielnie lub wraz z adrenaliną w miejscowym znieczuleniu w stomatologii. Ponadto podmiot odpowiedzialny odniósł się do wytycznych Amerykańskiej Akademii Stomatologii Dziecięcej [American Academy of Paediatric Dentistry] w zakresie stosowania znieczulenia miejscowego u pacjentów pediatrycznych (z 2015 r.), w których to roztwór artykainy 40 mg/ml z adrenaliną 0,01 mg/ml wymieniono wśród miejscowych środków znieczulających podawanych we wstrzyknięciach, których zastosowanie można rozważyć u dzieci.

### **Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania**

#### **Dawkowanie**

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednoczenie zaleceń dotyczących dawkowania, opierając się na wysokości dawek ocenianych w badaniach klinicznych oraz danych farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Ta propozycja jest też zgodna z wytycznymi międzynarodowymi,

europejskimi i krajowymi. Dawki zalecane w różnych krajowych ChPL różnią się w zależności od wskazań i populacji (osoby dorosłe, dzieci i szczególne populacje pacjentów).

Podczas rutynowych zabiegów stomatologicznych u osób dorosłych należy stosować najniższą dawkę prowadzącą do skutecznego znieczulenia. Zazwyczaj wystarcza zawartość jednego wkładu artykainy. W bardziej rozległych zabiegach może być potrzebne podane jednego lub więcej wkładów. Dawkę należy obliczać na podstawie masy ciała pacjenta, a całkowita dawka podana we wszystkich obstrzykiwanych miejscach nie powinna przekraczać maksymalnej zalecanej dawki 7,0 mg na kilogram masy ciała przy bezwzględnej maksymalnej wysokości zalecanej dawki 500 mg.

Zalecana dawka jest poparta danymi klinicznymi i danymi z piśmiennictwa. W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym badaniu klinicznym fazy 3 porównującym artykainę z adrenaliną 1:100 000 z 1:200 000 z podaniem wewnątrz jamy ustnej łącznie 11,9 ml (po 1,7 ml w każdym z 7 wkładów) każdego preparatu każdemu uczestnikowi wykazano, że różnica w stężeniu adrenaliny nie powoduje istotnej różnicy w stężeniu artykainy w osoczu, jak również nie obserwowano działań toksycznych u pacjentów. Nadmierne stężenie artykainy w osoczu może wywierać toksyczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, natomiast wysokie stężenie adrenaliny we krwi może prowadzić do pobudzenia układu sercowo-naczyniowego. Dane uzyskane po podaniu wewnątrz jamy ustnej artykainy 40 mg/ml z adrenaliną 0,01 mg/ml w maksymalnej zalecanej dawce artykainy wskazały, że maksymalna dawka terapeutyczna 500 mg nie prowadzi do intoksykacji (w aspekcie objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego) u zdrowych pacjentów.

Maksymalna zalecana dawka artykainy równa 7 mg/kg (przy maksymalnej bezwzględnej dawce artykainy 385 mg w przypadku zdrowego dziecka o masie ciała 55 kg) w zabiegach stomatologicznych u dzieci i młodzieży jest zgodna z najnowszymi wytycznymi Amerykańskiej i Europejskiej Akademii Stomatologii Dziecięcej. Podobnie w przeglądzie przeprowadzonym przez Leitha i wsp.,<sup>1</sup> po dokonaniu analizy wielu publikacji dotyczących stosowania artykainy u dzieci autorzy uznali, że dawka 7 mg/kg artykainy jest dopuszczalną maksymalną dawką u dzieci i młodzieży.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował, aby nie określać zazwyczaj podawanej dawki u dzieci z uwagi na brak badania w celu ustalenia dawki w populacji pediatrycznej. Dostępne są liczne raporty w piśmiennictwie i wytyczne dotyczące jedynie dawki maksymalnej, która jest uznana w aktualnie stosowanej praktyce klinicznej. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że informacja dotycząca zwykle stosowanej dawki jest istotna, aby zapobiec nieprawidłowej interpretacji zaleceń dotyczących dawkowania i stosowaniu wyłącznie dawek maksymalnych. CHMP zwrócił uwagę, że w badaniach klinicznych nie ustalono zazwyczaj stosowanej przeciętnej dawki artykainy. Niemniej jednak dostępne dane sugerują, że u większości pacjentów pediatrycznych skuteczne są dawki w zakresie od 2,4 do 3,5 mg/kg. Dlatego – zdaniem CHMP – wobec braku danych z badań klinicznych dotyczących zazwyczaj stosowanej dawki u dzieci i młodzieży, w tym podpunkcie należy podać przybliżony zakres dawek zazwyczaj skutecznych wraz z zaleceniem, aby stosować najniższą skuteczną dawkę. Ilość, jaka ma zostać wstrzyknięta, należy ustalić na podstawie wieku i masy ciała dziecka oraz skali zabiegu.

Utrzymano zalecenia dotyczące stosowania niższych dawek u pacjentów z chorobami nerek, chorobami wątroby, niedoborem cholinesterazy w surowicy krwi i osób w starszym wieku. CHMP zaaprobował stwierdzenie dotyczące potencjalnego ryzyka akumulacji produktu prowadzącej do toksyczności w tych populacjach pacjentów.

---

<sup>1</sup> 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.

Występowały różnice w terminologii stosowanej w ChPL w odniesieniu do sposobu podawania, techniki aspiracji, szybkości wstrzykiwania i środków ostrożności przed zastosowaniem produktu. CHMP nie zatwierdził pominięcia sformułowania dotyczącego unikania podawania do tkanek zajętych stanem zapalnym lub zakażeniem, z uwagi na możliwość zmniejszenia skuteczności środka znieczulającego po wstrzyknięciu do takich tkanek. Szybkość podawania 1 ml/min. uznaje się za optymalną, ponieważ nie powoduje ona uszkodzenia tkanek w trakcie znieczulenia ani po nim, ani też żadnych poważnych reakcji w razie przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego.

Inne punkty ChPL

Podmioty odpowiedzialne omówiły dane na poparcie przeciwwskazań zawartych w punkcie 4.3 ChPL i CHMP zaakceptował uzasadnienie utrzymania ich w ChPL w przypadku pacjentów z nadwrażliwością na artykainę, adrenalinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu końcowego oraz chorych na padaczkę nieuzyskujących dostatecznej kontroli w trakcie leczenia.

Podsumowano punkt 4.4 ChPL (Ostrzeżenia) w celu włączenia poniższych kategorii: pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pacjenci z padaczką, pacjenci z niedoborem cholinesterazy, pacjenci z chorobą nerek, pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, pacjenci z miastenią leczeni inhibitorami acetylocholinoesterazy, pacjenci z porfirią, pacjenci stosujący jednocześnie halogenowe anestetyki wziewne, pacjenci przyjmujący leki przeciwpłytkowe/przeciwkrzepliwie oraz pacjenci w starszym wieku. Najważniejszymi zastrzeżeniami dotyczącymi bezpieczeństwa są zagrożenia związane z ośrodkowym układem nerwowym i układem sercowo-naczyniowym. W podpunkcie „Środki ostrożności dotyczące stosowania” zamieszczono środki ostrożności w odniesieniu do ryzyka związanego z przypadkowym wstrzyknięciem do naczynia oraz ryzyka związanego ze wstrzyknięciem do nerwu.

Podsumowano interakcje z innymi produktami leczniczymi (punkt 4.5 ChPL) w zakresie addytywnych interakcji z innymi miejscowymi środkami znieczulającymi, lekami uspokajającymi, lotnymi halogenowymi środkami znieczulającymi, lekami blokującymi pozazwojowe neurony adrenergiczne, nieselektywnymi beta-blokerami, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, inhibitorami katecholo-O-metylotransferazy, lekami wywołującymi zaburzenia rytmu serca, ergotaminowymi lekami oksytotycznymi, środkami wazopresyjnymi o działaniu sympatykomimetycznym i fenotiazynami.

CHMP zatwierdził jednolite sformułowania dotyczące płodności, ciąży i karmienia piersią (punkt 4.6 ChPL) obejmujące dane z badań przedklinicznych, odrzucając szczegółowe informacje dotyczące badań przedklinicznych, które nie dostarczają wartościowych informacji dla pracowników służby zdrowia. Brak dostępnych danych z badań klinicznych z udziałem ludzi dotyczących płodności i karmienia piersią.

Po ocenie danych z bazy danych gromadzonych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii podmiotu odpowiedzialnego oraz danych z piśmiennictwa CHMP zatwierdził ujednoliconą wersję punktu 4.8 ChPL dotyczącego zdarzeń niepożądanych.

W punkcie 4.9 ChPL dotyczącym przedawkowania opisano dwa rodzaje przedawkowania: bezwzględne i względne. Uzgodniono ujednolicony opis objawów i postępowania w przypadku przedawkowania. Na wniosek CHPM zamieszczono informacje o czasie rozpoczęcia oraz opis wczesnego i opóźnionego początku przedawkowania.

Punkty 2 (Skład jakościowy i ilościowy), 3 (Postać farmaceutyczna), 4.7 (Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn), 5.1 (Właściwości farmakodynamiczne), 5.2 (Właściwości farmakokinetyczne), 6.1 (Wykaz substancji pomocniczych), 6.2 (Niezgodności farmaceutyczne), 6.3 (Okres ważności), 6.4 (Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania), 6.5 (Rodzaj i zawartość opakowania) oraz 6.6 (Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania) zaktualizowano zgodnie

ze stosowną ujednoczoną dokumentacją jakościową przedstawioną w module 3 i zgodnie z najnowszym szablonem QRD.

Etykieta i ulotka dla pacjenta

Zmiany wprowadzone do ChPL zostały stosownie uwzględnione na etykietach, przy czym niektóre z punktów pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym. Ulotka dla pacjenta została zmieniona zgodnie ze zmianami w ChPL. Ponadto wprowadzono drobne zmiany redakcyjne w celu poprawy czytelności.

### Moduł 3 – Jakość

Produkt końcowy stanowi roztwór do wstrzykiwań zawierający chlorowoderek artykainy 40 mg/ml i winian adrenaliny w dwóch mocach: 40/0,005 mg/ml artykainy/adrenaliny i 40/0,01 mg/ml artykainy/adrenaliny.

Substancjami pomocniczymi są pirosiarczyn sodu, chlorek sodu, wersenian disodu, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań. Aktualizacja dotyczy następujących punktów modułu 3: Substancja czynna, Kontrola substancji czynnej, Specyfikacja, Produkt końcowy, Opis i skład substancji końcowej, Wytwarzanie, Opis procesu wytwarzania i procesu kontroli, Walidacja i/lub ocena procesu, Kontrola substancji pomocniczych, Kontrola substancji końcowej, Specyfikacje, Metody analityczne, System zamykania opakowania bezpośredniego oraz Trwałość. Ujednoczenie aspektów jakościowych tego produktu uznano za akceptowalne i odpowiednio uzasadnione.

### Podstawy wydania opinii przez CHMP

Podstawą tej procedury arbitrażowej było ujednoczenie ChPL, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta jak również ujednoczenie modułu 3 na wniosek podmiotu odpowiedzialnego.

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji i odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego oraz po dyskusjach w obrębie Komitetu, CHMP zaakceptował ujednoczone sformułowania druków informacyjnych i dokumentacji dotyczącej jakości dotyczących produktu Septanest i nazw produktów związanych.

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE w sprawie ujednoczenia informacji o produkcie zgodnie z sugestią podmiotu odpowiedzialnego;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w drukach informacyjnych stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Septanest (i nazw produktów związanych) w zakresie wskazań do stosowania, dawkowania, przeciwwskazań, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, jak również pozostałych punktów druków informacyjnych;
- Komitet przeanalizował całość danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na poparcie zaproponowanego ujednoczenia druków informacyjnych;
- Ponadto Komitet dokonał oceny całej dokumentacji przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny na potwierdzenie proponowanego ujednoczenia dokumentacji dotyczącej jakości (moduł 3);
- Komitet uznał ujednoczone druki informacyjne i dokumentację dotyczącą jakości (moduł 3) dla produktu leczniczego Septanest i nazw produktów związanych;

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Septanest i nazw produktów związanych (zob. aneks I), dla których druki informacyjne przedstawiono w aneksie III.

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Septanest i nazw produktów związanych pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do druków informacyjnych.