

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Articaina inhibă conducerea impulsurilor nervoase reducând sau blocând fluxurile de sodiu (Na⁺) și de potasiu (K⁺) în timpul propagării potențialului de acțiune la nivelul nervilor. Vasoconstrictorul reduce perfuzia vasculară la locul injecției, micșorând astfel rata de absorbție a anestezicului în sistemul circulator.

Septanest și denumirile asociate este un medicament combinat, în doză fixă, care conține clorhidrat de articaină 40 mg/ml și tartrat de adrenalină. Medicamentul este disponibil în 2 concentrații: articaină/adrenalină 40/0,005 mg/ml și articaină/adrenalină 40/0,01 mg/ml.

Septanest și denumirile asociate este autorizat în Uniunea Europeană (UE) prin 57 de autorizații de punere pe piață, din care 39 pur naționale și o procedură de recunoaștere reciprocă (PRR) la care participă 9 state membre (SM). Autorizațiile de punere pe piață au fost acordate în perioada 1988-2017, informațiile înregistrate având un nivel neuniform.

La 4 iunie 2018, Septodont a prezentat Agenției Europene pentru Medicamente, în numele tuturor deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP), o sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, în scopul armonizării rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectelor de la nivel național, precum și a modulului 3 privind calitatea pentru medicamentele Septanest și denumirile asociate (vezi Anexa I la avizul CHMP).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

În cele ce urmează sunt discutate în detaliu numai modificările cele mai importante, însă au fost armonizate toate punctele din informațiile referitoare la medicament.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Septanest și denumirile asociate este destinat anesteziei la nivel local și loco-regional în proceduri dentare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de peste 4 ani (sau care au greutatea corporală de peste 20 kg).

Principala dovadă care susține eficacitatea indicațiilor menționate mai sus provine din 8 studii clinice efectuate la adulți, copii și adolescenți. Rezultatele acestor studii indică faptul că articaina 40 mg/ml în asociere cu adrenalină 0,01 mg/ml sau 0,005 mg/ml este un anestezic dentar local eficace la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 4 ani. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date bibliografice din publicații, care atestă eficacitatea, siguranța și farmacologia articainei în concentrație de 40 mg/ml, administrată în monoterapie sau în asociere cu adrenalină, în anestezia dentară locală. De asemenea, DAPP a făcut referire la ghidul Academiei americane de stomatologie pediatrică privind utilizarea anesteziei locale la pacienți copii și adolescenți cu probleme dentare (2015), în care soluția de articaină 40 mg/ml cu adrenalină 0,01 mg/ml este enumerată printre anesteziile locale injectabile care pot fi avute în vedere pentru copii și adolescenți.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Doze

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus recomandări armonizate privind dozele, pe baza dozelor investigate în studiile clinice și susținute de date farmacodinamice și farmacocinetice. Această propunere se conformează și ghidurilor internaționale, europene și naționale. Dozele

recomandate în diversele RCP-uri naționale diferă în funcție de indicație și de categoriile de populație (adulți, copii și adolescenți și categorii speciale).

Pentru procedurile dentare de rutină la adulți trebuie folosită cea mai mică doză care are ca rezultat o anestezie eficientă. În general, este suficient conținutul a maximum un cartuș de articaină. Pentru proceduri de amploare mai mare pot fi necesare unul sau mai multe cartușe. Doza trebuie calculată în funcție de greutatea corporală a pacientului, iar doza totală pentru toate locurile injectate nu poate depăși doza maximă recomandată, de 7,0 mg pe kg de greutate corporală, doza maximă absolută recomandată fiind de 500 mg.

Doza recomandată este susținută de date clinice și de date din literatura de specialitate. Un studiu de faza III încrucișat, dublu orb, în care s-a comparat articaina/adrenalina 1:100 000 și 1:200 000, în total 11,9 ml (câte 1,7 ml în fiecare din cele 7 cartușe) din fiecare formulare administrată intraoral la fiecare pacient, a dovedit că diferența de concentrație a adrenalinei nu a dus la diferențe semnificative în privința nivelurilor plasmatiche de articaină și că pacienții nu prezintă semne de toxicitate. O concentrație plasmatică excesivă de articaină poate duce la toxicitate cardiovasculară, iar nivelurile mari de adrenalină în sânge pot duce la stimulare cardiovasculară. Datele obținute după administrarea intraorală de articaină 40 mg/ml cu adrenalină 0,01 mg/ml în doza maximă recomandată de articaină au dovedit că doza terapeutică maximă de 500 mg nu produce semne de intoxicație (probleme cardiovasculare) la pacienții sănătoși.

Doza maximă de articaină recomandată pentru proceduri dentare la copii și adolescenți, de 7 mg/kg (doza maximă absolută pentru un copil sau adolescent sănătos cu o greutate corporală de 55 kg fiind de 385 mg de articaină) respectă cele mai recente recomandări ale Academiei americane de stomatologie pediatrică. În mod similar, într-o evaluare efectuată de Leith și colegii¹, autorii au analizat numeroase publicații care vizau utilizarea articainei la copii și adolescenți și au concluzionat că 7 mg/kg de articaină este doza maximă acceptabilă la această populație.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus să nu se specifice doza uzuală la copii și adolescenți, din cauza lipsei unor studii privind selectarea dozei la această categorie de pacienți. Doar doza maximă a fost menționată pe scară largă în literatura de specialitate și în ghiduri și este recunoscută în practica actuală. CHMP a considerat că informațiile cu privire la dozele uzuale sunt importante pentru a preveni interpretarea greșită a recomandărilor privind dozele și utilizarea exclusivă a dozelor maxime. CHMP a constatat că în studiile clinice nu a fost stabilită o doză medie uzuală de articaină, dar din datele existente reiese că la majoritatea pacienților copii și adolescenți sunt eficiente doze care variază între 2,4 și 3,5 mg/kg. Prin urmare, CHMP consideră că, în lipsă de date din studii clinice privind dozele uzuale la pacienți copii și adolescenți, la acest subpunct trebuie precizat intervalul aproximativ al dozelor uzuale eficiente, precum și recomandarea de utilizare a celei mai mici doze eficiente. Cantitatea care urmează să fie injectată trebuie stabilită în funcție de greutatea copilului sau a adolescentului și de amploarea intervenției.

Se mențin recomandările privind administrarea de doze mai mici la pacienții cu tulburări renale, tulburări hepatice, deficit de colinesterază plasmatică și la pacienții în vârstă. CHMP a aprobat însă și mențiunea privind posibilul risc de acumulare a medicamentului, ceea ce provoacă toxicitate la aceste populații.

În RCP-urile locale existau diferențe terminologice privind metoda de administrare, tehnica de aspirare, rata de injectare și precauțiile înainte de utilizare. CHMP nu a aprobat omiterea formulării

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.

privind evitarea administrării în țesuturi inflamate sau infectate deoarece injectarea unui anestezic local în aceste țesuturi poate duce la scăderea eficacității anestezicului. Viteza de administrare de 1 ml/min este considerată optimă, întrucât nu produce lezarea țesutului în timpul anesteziei sau după aceea, nici reacții grave în cazul injectării intravasculare accidentale.

Alte puncte din RCP

Datele de susținere a contraindicațiilor incluse la punctul 4.3 din RCP au fost discutate cu deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, iar CHMP a aprobat justificarea prezentată pentru menținerea lor în RCP pentru pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la articaină, la adrenalina sau la orice excipient al medicamentului finit, precum și pentru pacienții cu epilepsie neținută sub control în mod corespunzător prin tratament.

Punctul 4.4 din RCP (Atenționări) a fost sintetizat astfel încât să includă următoarele categorii: pacienți cu tulburări cardiovasculare, pacienți epileptici, pacienți cu deficit de colinesterază plasmatică, pacienți cu boli renale, pacienți cu boli hepatice grave, pacienți cu miastenia gravis tratată cu inhibitori de acetilcolinesterază, pacienți cu porfirie, pacienți care se află concomitent în tratament cu anestezice inhalatorii halogenate, pacienți tratați cu medicamente antiplachetare/anticoagulante și pacienți în vârstă. Cele mai importante motive de îngrijorare privind siguranța sunt riscurile legate de sistemul nervos central și de sistemul cardiovascular. La subpunctul precauții pentru utilizare sunt prevăzute precauții privind riscurile asociate cu injectarea intravasculară accidentală și riscurile asociate cu injectarea intraneurală.

Interacțiunile cu alte medicamente (punctul 4.5 din RCP) au fost sintetizate ca: interacțiuni cumulative cu alte anestezice locale, sedative, anestezice volatile halogenate, agenți de blocare adrenergici postganglionici, blocante beta-adrenergice neselective, antidepressive triciclice, inhibitori de catecol-O-metil transferază, medicamente care provoacă aritmii, medicamente ocitocice de tip ergot, simpatomimetice vasopresoare și fenotiazine.

CHMP a convenit asupra unei formulări comune privind fertilitatea, sarcina și alăptarea (punctul 4.6 din RCP), pe baza datelor susținute de studiile preclinice, respingând informațiile detaliate privind studiile preclinice care nu prezintă informații valoroase pentru profesioniștii în domeniul sănătății. Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea și mamele care alăptează din studii efectuate la oameni.

După evaluarea datelor din baza de date globale în materie de farmacovigilență a DAPP și a datelor din literatura de specialitate, CHMP a aprobat o versiune armonizată a punctului 4.8 din RCP privind reacțiile adverse.

La punctul 4.9 din RCP, privind supradozajul, sunt descrise două tipuri diferite: supradozajul absolut și supradozajul relativ. S-a convenit asupra unei descrieri armonizate a simptomelor și cu privire la managementul supradozajului. La cererea CHMP, au fost incluse informații privind timpul de debut și descrierea debutului lent sau întârziat al reacțiilor în caz de supradozaj.

Punctele 2 (compoziția calitativă și cantitativă), 3 (forma farmaceutică), 4.7 (efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje), 5.1 (proprietăți farmacodinamice), 5.2 (proprietăți farmacocinetice), 6.1 (lista excipienților), 6.2 (incompatibilități), 6.3 (perioada de valabilitate), 6.4 (precauții speciale pentru păstrare), 6.5 (natura și conținutul ambalajului) și 6.6 (precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare) din RCP au fost actualizate în conformitate cu documentația aferentă armonizată referitoare la calitate, prezentată la modulul 3, precum și cu cel mai recent model de RCD.

Etichetarea și prospectul

Modificările introduse în RCP au fost reflectate în mod consecvent în etichetare, anumite puncte rămânând să fie completate la nivel național. Prospectul a fost actualizat în conformitate cu modificările aduse RCP-ului. În plus, au fost introduse unele modificări editoriale pentru a îmbunătăți claritatea exprimării.

Modulul 3 – Calitate

Medicamentul finit este prezentat ca soluție injectabilă care conține clorhidrat de articaïnă 40 mg/ml și tartrat de adrenalină în 2 concentrații: articaïnă/adrenalină 40/0,005 mg/ml și articaïnă/adrenalină 40/0,01 mg/ml.

Celelalte ingrediente sunt metabisulfid de sodiu, clorură de sodiu, edetat disodic și hidroxid de sodiu, precum și apă pentru preparate injectabile. Punctele actualizate ale modulului 3 sunt următoarele: substanța activă, controlul substanței active, specificație, medicamentul finit, descrierea și compoziția substanței finite, fabricație, descrierea procesului de fabricație și controalele în timpul procesului, validarea și/sau evaluarea procesului, controlul excipienților, controlul substanței finite, specificații, proceduri analitice, sistemul de închidere a recipientului și stabilitate. Armonizarea aspectelor referitoare la calitate pentru acest medicament este considerată acceptabilă și justificată în mod corespunzător.

Motive pentru avizul CHMP

Motivul acestei proceduri de sesizare a fost armonizarea RCP-ului, a etichetării și a prospectului, precum și armonizarea modulului 3, la cererea deținătorului autorizației de punere pe piață.

În concluzie, pe baza evaluării propunerilor și a răspunsurilor prezentate de DAPP și în urma dezbaterilor care au avut loc în cadrul comitetului, CHMP a adoptat formularea armonizată a informațiilor referitoare la medicament și a documentației referitoare la calitate pentru Septanest și denumirile asociate.

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea armonizării informațiilor referitoare la medicament, astfel cum s-a solicitat de deținătorul autorizației de punere pe piață;
- comitetul a analizat divergențele din informațiile referitoare la medicament, identificate în notificarea privind Septanest și denumirile asociate, în privința indicațiilor, a dozelor, a contraindicațiilor, a atenționărilor și a precauțiilor speciale pentru utilizare, precum și a celorlalte puncte din informațiile referitoare la medicament;
- comitetul a evaluat ansamblul datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în susținerea propunerii de armonizare a informațiilor referitoare la medicament;
- în plus, comitetul a evaluat ansamblul documentației transmise de deținătorul autorizației de punere pe piață în sprijinul propunerii de armonizare a documentației referitoare la calitate (modulul 3);

- comitetul a considerat acceptabilă versiunea armonizată a informațiilor referitoare la medicament și a documentației referitoare la calitate (modulul 3) pentru Septanest și denumirile asociate,

CHMP a recomandat modificarea condițiilor din autorizațiile de punere pe piață pentru care se prezintă în anexa III informațiile referitoare la medicamentul Septanest și denumirile asociate (vezi anexa I).

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc în cazul Septanest și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la medicament.