

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Artikain hämmar fortledningen av nervimpulser genom att minska eller blockera flödena av natrium (Na<sup>+</sup>) och kalium (K<sup>+</sup>) under spridningen av nervens aktionspotential. Vasokonstriktorn minskar den vaskulära perfusionen på injektionsstället, vilket gör att anestesimedlet tas upp långsammare i cirkulationen.

Septanest och associerade namn är en fast doskombinationsprodukt som innehåller artikainhydroklorid 40 mg/ml och adrenalintartrat. Det finns i två styrkor: artikain/adrenalin 40/0,005 mg/ml och artikain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Septanest och associerade namn är godkänt i EU i form av 57 godkännanden för försäljning; 39 rent nationella godkännanden för försäljning och ett förfarande för ömsesidigt erkännande i 9 medlemsstater. Godkännandena för försäljning beviljades mellan 1988 och 2017 med en ojämnt registrerad informationsnivå.

Den 4 juni 2018 lämnade Septodont in en anmälan till Europeiska läkemedelsmyndigheten, på uppdrag av alla innehavare av godkännande för försäljning, om hänskjutning i enlighet med artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att harmonisera den nationella produktresumén, märkningen, bipacksedeln och kvalitetsmodul 3 till läkemedlen Septanest och associerade namn (se bilaga I till CHMP:s yttrande).

## **Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering**

Endast de största ändringarna har diskuterats ingående nedan. Alla avsnitt i produktinformationen har dock harmoniserats.

### **Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer**

Septanest och associerade namn är avsett för lokal och lokalregional anestesi vid tandingrepp på vuxna, ungdomar och barn över 4 års ålder [eller från 20 kg kroppsvikt].

De främsta beläggen till stöd för effekten vid denna indikation kommer från åtta kliniska studier som genomfördes på vuxna och barn. Resultaten av dessa studier visar att artikain 40 mg/ml med 0,01 mg/ml eller med 0,005 mg/ml adrenalin är effektivt som lokalanestetikum vid tandingrepp på vuxna och barn över 4 års ålder. Vidare har innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in bibliografiska data från publikationer över effekten, säkerheten och farmakologin av artikain 40 mg/ml ensamt eller med adrenalin vid lokalanestesi vid tandingrepp. Dessutom hänvisade innehavaren av godkännande för försäljning till vägledningar utgivna av American Academy of Paediatric Dentistry om användningen av lokalanestesi vid tandingrepp på pediatrika patienter (2015) där artikain 40 mg/ml lösning med adrenalin 0,01 mg/ml listas bland de injicerbara lokalanestetika som kan övervägas för barn.

### **Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt**

#### **Dosering**

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog harmoniserade doseringsrekommendationer utifrån de doser som studerats i kliniska prövningar och understötts av farmakodynamiska och farmakokinetiska data. Detta förslag är också i linje med internationella, europeiska och nationella vägledningar. De doser som rekommenderas i olika nationella produktresuméer varierar efter indikation och populationsgrupp (vuxna, barn och särskild population).

Vid rutinmässiga tandingrepp på vuxna ska den lägsta dos som ger effektiv anestesi användas. Innehållet i upp till en ampull med artikain räcker vanligtvis. För större ingrepp kan en eller fler ampuller behövas. Dosen ska beräknas efter patientens kroppsvikt och den totala dosen för alla injicerade ställen ska inte överstiga den högsta rekommenderade dosen på 7,0 mg per kg kroppsvikt, med en absolut högsta rekommenderad dos på 500 mg.

Den rekommenderade dosen stöds av kliniska data och litteratordata. En crossover, dubbelblind fas III-studie som jämförde artikain/adrenalin 1:100 000 och 1:200 000, med sammanlagt 11,9 ml (1,7 ml i var och en av de 7 ampullerna) i varje sammansättning som tillfördes intraoralt till varje patient, visade att skillnaden i adrenalinkoncentration inte ledde till någon signifikant skillnad i artikains nivåer i plasma och att ingen toxicitet sågs hos patienterna. Alltför hög plasmakoncentration av artikain kan orsaka kardiovaskulär toxicitet, medan höga nivåer av adrenalin i blodet kan leda till kardiovaskulär stimulering. Data som erhållits efter intraoral administrering av artikain 40 mg/ml med adrenalin 0,01 mg/ml vid den högsta rekommenderade dosen för artikain visade att den högsta terapeutiska dosen på 500 mg inte ger några tecken på intoxication (kardiovaskulära problem) hos friska patienter.

Den högsta rekommenderade dosen på 7 mg/kg artikain (med en absolut högsta dos på 385 mg artikain för ett friskt barn på 55 kg kroppsvikt) vid tandingrepp för en pediatrik population är i linje med de senaste rekommendationerna från American and European Academy of Pediatric Dentistry. I en granskning av Leith och kolleger<sup>1</sup> analyserade författarna ett flertal publikationer där artikain gavs till barn, och drog slutsatsen att 7 mg/kg artikain är en godtagbar högsta dos i en pediatrik population.

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att den vanliga dosen till barn inte ska anges på grund av bristen på en dosvalsstudie på pediatrika patienter. Bara den högsta dosen har i stort sett rapporterats i litteraturen och vägledningar och erkänts i nuvarande praxis. CHMP fann att det är viktigt med information om vanliga doser för att motverka feltolkning av doseringsrekommendationer och användning av bara de högsta doserna. CHMP noterade att den vanliga genomsnittsdosen av artikain inte var fastställd i kliniska prövningar. Enligt befintliga data är dock doser från 2,4 till 3,5 mg/kg effektiva för de flesta pediatrika patienter. I brist på data från kliniska prövningar för de vanliga doserna i den pediatrika populationen anser CHMP därför att det ungefärliga intervallet av vanliga effektiva doser ska anges i detta underavsnitt liksom rekommendationen att använda lägsta effektiva dos. Mängden för injektion ska bestämmas utifrån barnets vikt och med hänsyn till ingreppets storlek.

Rekommendationerna om lägre doser för patienter med njursjukdomar, leversjukdomar, brist på plasmakolinesteras och äldre patienter behålls. Påståendet om risken för en möjlig ackumulering av produkten vilket leder till toxicitet i dessa populationer har dock godkänts av CHMP.

Olika terminologi användes i lokala produktresuméer vad gäller administreringsätt, aspirationsteknik, injektionshastighet och försiktighetsåtgärder före användning. CHMP godkände inte att ordalydelsen om att undvika tillförsel i inflammerade eller infekterade vävnader tas bort, eftersom injektion med lokalanestetika i dessa vävnader kan leda till sänkt effekt av anestesimedlet. Hastigheten 1 ml/min anses vara optimal eftersom den inte ger någon vävnadsskada under eller efter anestesi, liksom ingen allvarlig reaktion vid oavsiktlig intravaskulär injektion.

---

<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.

## Övriga avsnitt av produktresumén

Innehavarna av godkännande för försäljning diskuterade uppgifterna till stöd för kontraindikationerna i avsnitt 4.3 och CHMP godkände motivet för att behålla dem i produktresumén för patienter med anamnes på överkänslighet för artikain, för adrenalin eller för något hjälpämne i slutprodukten samt för patienter med epilepsi som inte kontrolleras tillräckligt av behandling.

Avsnitt 4.4 of i produktresumén (Varningar) har sammanfattats för att ta med följande kategorier: patienter med kardiovaskulära sjukdomar, patienter med epilepsi, patienter med brist på plasmakolinesteras, patienter med njursjukdom, patienter med svår leversjukdom, patienter med myastenia gravis behandlad med acetylkolinesterashämmare, patienter med porfyri, patienter som samtidigt behandlas med halogenerade inhalationsanestetika, patienter som behandlas med trombocyttaggregationshämmande läkemedel/antikoagulantia och äldre patienter. De viktigaste säkerhetsfarhågorna är risker förknippade med det centrala nervsystemet och kardiovaskulära systemet. I underavsnittet försiktighet har försiktighetsåtgärder tagits med för risken i samband med oavsiktlig intravaskulär injektion och risken i samband med intraneural injektion.

Interaktioner med andra läkemedel (avsnitt 4.5 i produktresumén) har sammanfattats i additiva interaktioner med andra lokalanestetika, sedativa, halogenerade flyktiga anestetika, postganglioniska adrenerga blockerande medel, icke-selektiva betareceptorblockerare, tricycliska antidepressiva, katekol-O-metyltransferashämmare, läkemedel som orsakar arytmier, oxytociska läkemedel av ergottyp, sympatomimetiska vasopressorer och fenotiaziner.

CHMP enades om en gemensam ordalydelse om fertilitet, graviditet och amning (avsnitt 4.6 i produktresumén) med data understödda av prekliniska studier, och förkastade utförlig information om prekliniska studier som inte tillförde någon värdefull information till hälso- och sjukvårdspersonal. Inga kliniska data om fertilitet och ammande mödrar finns tillgängliga för människa.

CHMP har enats om en harmoniserad version av avsnitt 4.8 i produktresumén om biverkningar efter att ha bedömt data från hela säkerhetsövervakningsdatabasen tillhörande innehavaren av godkännande för försäljning samt litteratordata.

I avsnitt 4.9 i produktresumén om överdosering beskrivs två olika typer: absolut och relativ överdosering. En harmoniserad beskrivning av symtomen och hanteringen av överdoser har avtalats. Information om tiden till debut och beskrivning av långsam eller fördröjd debut för doseringsöverdos har tagits med på CHMP:s begäran.

Avsnitt 2 (Kvalitativ och kvantitativ sammansättning), 3 (Läkemedelsform), 4.7 (Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner), 5.1 (Farmakodynamiska egenskaper), 5.2 (Farmakokinetiska egenskaper), 6.1 (Förteckning över hjälpämnen), 6.2 (Inkompatibiliteter), 6.3 (Hållbarhet), 6.4 (Särskilda förvaringsanvisningar), 6.5 (Förpackningstyp och innehåll) och 6.6 (Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering) i produktresumén har uppdaterats i linje med deras respektive harmoniserade dokumentation om kvalitet i modul 3 och i linje med den senaste mallen för kvalitetsgranskning av dokument (QRD-mallen).

## Märkning och bipacksedel

Ändringar som infördes i produktresumén återgavs genomgående i märkningen, men vissa avsnitt lämnades orörda för nationell anpassning. Bipacksedeln ändrades i enlighet med de föreslagna ändringarna av produktresumén. Dessutom infördes vissa redaktionella ändringar för att förbättra läsbarheten.

## Modul 3 – Kvalitet

Slutprodukten saluförs som en injektionsvätska, lösning, innehållande artikainhydroklorid 40 mg/ml och adrenalintartrat i två styrkor: artikain/adrenalin 40/0,005 mg/ml och artikain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Andra innehållsämnen är natriummetabisulfit, natriumklorid, dinatriumedetat samt natriumhydroxid och vatten för injektion. De uppdaterade avsnitten i modul 3 är följande: Aktiv substans, kontroll av aktiv substans, specifikation, slutprodukt, beskrivning och sammansättning av den färdiga substansen, tillverkning, beskrivning av tillverkningsprocess och processkontroller, processvalidering och/eller -utvärdering, kontroll av hjälpämnen, kontroll av färdig substans, specifikationer, analytiska förfaranden, förslutningssystem för behållare och stabilitet. Harmoniseringen av kvalitetsaspekterna av denna produkt anses vara godtagbar och tillräckligt motiverad.

### Skäl till CHMP:s yttrande

Grunden för detta hänskjutningsförfarande var en harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln samt en harmonisering av modul 3 på begäran av innehavaren av godkännande för försäljning.

Sammanfattningsvis och på grundval av bedömningen av förslagen och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och efter diskussionerna i kommittén antog CHMP en harmoniserad ordalydelse för produktinformation och dokumentation om kvalitet för Septanest och associerade namn.

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för den harmonisering av produktinformationen som begärts av innehavaren av godkännande för försäljning.
- Kommittén beaktade de skillnader i produktinformationen som identifierades i anmälan för Septanest och associerade namn, vad gäller indikationer, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, samt de återstående avsnitten i produktinformationen.
- Kommittén granskade samtliga data som inlämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Dessutom granskade kommittén den samlade dokumentationen från innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniserade dokumentationen om kvalitet (modul 3).
- Kommittén fann att den harmoniserade produktinformationen och dokumentation om kvalitet (modul 3) till Septanest och associerade namn var tillfredsställande.

CHMP rekommenderade ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktinformationen återfinns i bilaga III för Septanest och associerade namn (se bilaga I).

Till följd av detta drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Septanest och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de avtalade ändringarna införs i produktinformationen.