

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La articaína inhibe la transmisión de los impulsos nerviosos al disminuir o bloquear los flujos de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺) durante la propagación del potencial de acción nervioso. El vasoconstrictor disminuye la perfusión vascular en el lugar de inyección y, en consecuencia, reduce la velocidad de absorción del anestésico en la circulación.

Septanest y denominaciones asociadas es un producto combinado en dosis fijas que contiene clorhidrato de articaína 40 mg/ml y tartrato de epinefrina. Se presenta en dos concentraciones: articaína/epinefrina 40/0,005 mg/ml y articaína/epinefrina 40/0,01 mg/ml.

Septanest y denominaciones asociadas está autorizado en la Unión Europea (UE) con 57 autorizaciones de comercialización (AC): 39 AC exclusivamente nacionales y un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) en el que están implicados 9 Estados miembros (EM). Las AC se concedieron entre 1988 y 2017 con un nivel de información registrado desigual.

El 4 de junio de 2018, Septodont, en representación de todos los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC), presentó a la Agencia Europea de Medicamentos un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para armonizar la ficha técnica o el resumen de las características del producto (RCP), el etiquetado, el prospecto y el módulo 3 sobre calidad de los medicamentos Septanest y denominaciones asociadas (ver Anexo I del dictamen del CHMP).

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

A continuación se describen con detalle únicamente los cambios más importantes. Sin embargo, se han armonizado todas las secciones de la información sobre el producto.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

Septanest y denominaciones asociadas está indicado para la anestesia local y locorregional en procedimientos dentales en adultos, adolescentes y niños mayores de 4 años (o con un peso corporal de 20 kg o más).

Los datos principales que respaldan la eficacia en la indicación anterior proceden de 8 estudios clínicos realizados en adultos y niños. Los resultados de estos estudios indican que la articaína 40 mg/ml con 0,01 mg/ml o 0,005 mg/ml de epinefrina es eficaz como anestésico dental local en adultos y niños mayores de 4 años. Además, el TAC ha presentado datos bibliográficos de publicaciones sobre la eficacia, la seguridad y la farmacología de la articaína 40 mg/ml sola o con epinefrina en la anestesia local dental. Además, el TAC hizo referencia a las directrices de la American Academy of Paediatric Dentistry sobre el uso de la anestesia local en pacientes dentales pediátricos (2015), en las que se incluye una solución de 40 mg/ml con epinefrina 0,01 mg/ml entre los anestésicos locales inyectables que pueden considerarse en los niños.

Sección 4.2. – Posología y forma de administración

Posología

El TAC propuso unas recomendaciones posológicas armonizadas, basadas en las dosis estudiadas en los ensayos clínicos y respaldadas por los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Esta propuesta también es acorde con las directrices internacionales, europeas y nacionales. Las dosis

recomendadas en diversos RCP nacionales varían en función de la indicación y el grupo poblacional (adultos, niños y poblaciones especiales).

Para los procedimientos dentales habituales en adultos debe utilizarse la dosis más baja que proporcione una anestesia eficaz. Suele ser suficiente el contenido de un cartucho de articaína. Para procedimientos más extensos puede ser necesario un cartucho o más. La dosis debe calcularse en función del peso corporal del paciente y la dosis total en todos los puntos inyectados no debe superar la dosis máxima recomendada de 7,0 mg por kg de peso corporal, con una dosis máxima absoluta recomendada de 500 mg.

La dosis recomendada está respaldada por datos clínicos y de la bibliografía. Un estudio de fase III, con grupos cruzados y doble ciego, en el que se comparó la articaína/epinefrina 1:100 000 y 1:200 000, con un total de 11,9 ml (1,7 ml en cada uno de los 7 cartuchos) de cada formulación administrada por vía intraoral a cada sujeto, reveló que la diferencia en la concentración de epinefrina no produjo diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de articaína y que no se observó toxicidad en los pacientes. Una concentración plasmática excesiva de articaína puede causar toxicidad cardiovascular, mientras que unas concentraciones altas de epinefrina en la sangre pueden provocar estimulación cardiovascular. Los datos obtenidos tras la administración intraoral de articaína 40 mg/ml con epinefrina 0,01 mg/ml en la dosis máxima recomendada para la articaína mostraron que la dosis terapéutica máxima de 500 mg no produce signos de intoxicación (problemas cardiovasculares) en pacientes sanos.

La dosis máxima recomendada de 7 mg/kg de articaína (con una dosis máxima absoluta de 385 mg de articaína para un niño sano de 55 kg de peso corporal) en procedimientos dentales para la población pediátrica está en consonancia con las últimas recomendaciones de la American Academy of Pediatric Dentistry y de la European Academy of Pediatric Dentistry. Asimismo, en una revisión de Leith y cols.¹, los autores analizaron numerosas publicaciones en las que se empleó articaína en niños y concluyeron que 7 mg/kg de articaína es una dosis máxima aceptable en una población pediátrica.

El TAC propuso no especificar la dosis habitual en niños debido a la falta de estudios de selección de dosis en pacientes pediátricos. La dosis máxima es la única que está descrita en gran medida en la bibliografía y las directrices y que se reconoce en la práctica actual. El CHMP consideró que la información sobre las dosis habituales es importante para evitar una interpretación errónea de las recomendaciones posológicas y el uso únicamente de dosis máximas. El CHMP señaló que en los ensayos clínicos no se había establecido la dosis media habitual de articaína. Sin embargo, los datos existentes indican que las dosis comprendidas entre 2,4 y 3,5 mg/kg son eficaces en la mayoría de los pacientes pediátricos. Por consiguiente, el CHMP opina que, a falta de datos procedentes de ensayos clínicos con las dosis habituales en la población pediátrica, debe especificarse en esta subsección el intervalo aproximado de dosis eficaces habituales, así como la recomendación de utilizar la dosis mínima eficaz. La cantidad que debe inyectarse dependerá del peso del niño y de la envergadura de la operación.

Se mantienen las recomendaciones de dosis más bajas en pacientes con trastornos renales, trastornos hepáticos o carencia de colinesterasa plasmática y pacientes de edad avanzada. No obstante, el CHMP ha respaldado la declaración relativa al riesgo de acumulación del producto con la consiguiente toxicidad en estas poblaciones.

¹ Leith, R.; Lynch, K.; O'Connell, A. C. (2012): Articaïne use in children. A review. In Eur Arch Paediatr Dent 13 (6), p. 293-296.

Se empleó una terminología diferente en los RCP locales en cuanto a la forma de administración, la técnica de aspiración, la velocidad de inyección y las precauciones antes del uso. El CHMP no aprobó la omisión del texto relativo a la necesidad de evitar la administración en tejidos inflamados o infectados, ya que la inyección de anestésicos locales en dichos tejidos puede reducir la eficacia de dichos anestésicos. La velocidad de 1 ml/min se considera óptima porque no produce daños tisulares durante la anestesia ni después de ella, ni origina reacciones graves en caso de inyección intravascular accidental.

Otras secciones del RCP

Los TAC debatieron los datos que respaldaban las contraindicaciones incluidas en la sección 4.3 del RCP y el CHMP aceptó la justificación para mantenerlas en el RCP en relación con los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la articaína, a la epinefrina o a alguno de los excipientes del producto terminado y los pacientes con epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento.

Se ha resumido la sección 4.4 del RCP (Advertencias) para incluir las categorías siguientes: pacientes con trastornos cardiovasculares, pacientes epilépticos, pacientes con carencia de colinesterasa plasmática, pacientes con nefropatía, pacientes con hepatopatía grave, pacientes con miastenia grave tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa, pacientes con porfiria, pacientes con tratamiento concomitante con anestésicos inhalatorios halogenados, pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios/anticoagulantes y pacientes de edad avanzada. Los problemas de seguridad más importantes son los riesgos relacionados con el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. En la subsección precauciones de uso, se incluyen las precauciones relativas al riesgo asociado a la inyección intravascular accidental y al riesgo asociado a la inyección intraneural.

Las interacciones con otros medicamentos (sección 4.5 del RCP) se han resumido en interacciones aditivas con otros anestésicos locales, sedantes, anestésicos volátiles halogenados, bloqueantes adrenérgicos posganglionares, bloqueantes beta-adrenérgicos no selectivos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la catecol-O-metil transferasa, fármacos causantes de arritmias, fármacos oxicóticos ergotamínicos, vasopresores simpaticomiméticos y fenotiazinas.

El CHMP aceptó un texto común sobre fertilidad, embarazo y lactancia (sección 4.6 del RCP) con datos respaldados por estudios preclínicos, rechazando información detallada sobre los estudios preclínicos que no aportaban información valiosa para los profesionales sanitarios. No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad y lactancia en personas.

El CHMP ha acordado una versión armonizada de la sección 4.8 del RCP relativa a los acontecimientos adversos tras evaluar los datos de la base de datos de farmacovigilancia mundial del TAC y los datos bibliográficos.

En la sección 4.9 del RCP sobre sobredosis se describen dos tipos diferentes: sobredosis absoluta y relativa. Se ha acordado una descripción armonizada de los síntomas y el tratamiento de la sobredosis. A petición del CHMP, se ha incluido información sobre el tiempo transcurrido hasta la aparición y la descripción de aparición lenta o tardía de una sobredosis.

Se han actualizado las secciones 2 (Composición cualitativa y cuantitativa), 3 (Forma farmacéutica), 4.7 (Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas), 5.1 (Propiedades farmacodinámicas), 5.2 (Propiedades farmacocinéticas), 6.1 (Lista de excipientes), 6.2 (Incompatibilidades), 6.3 (Periodo de validez), 6.4 (Precauciones especiales de conservación), 6.5 (Naturaleza y contenido del envase) y 6.6 (Precauciones especiales de eliminación) del RCP, de acuerdo con la correspondiente documentación de calidad armonizada proporcionada en el módulo 3 y con la plantilla del QRD más reciente.

Etiquetado y prospecto

Las modificaciones realizadas en el RCP se han reflejado sistemáticamente en el etiquetado, si bien algunas secciones se completarán en cada país. El prospecto se actualizó en consecuencia con las modificaciones realizadas en el RCP. Además, se introdujeron algunos cambios de redacción para mejorar la legibilidad.

Módulo 3 - Calidad

El producto terminado se presenta en forma de solución inyectable que contiene clorhidrato de articaína 40 mg/ml y tartrato de epinefrina en 2 concentraciones: articaína/epinefrina 40/0,005 mg/ml y articaína/epinefrina 40/0,01 mg/ml.

Otros componentes son metabisulfito de sodio, cloruro de sodio, edetato disódico e hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Las secciones del módulo 3 que se han actualizado son: Principio activo, Control del principio activo, Especificaciones, Producto terminado, Descripción y composición del medicamento, Fabricación, Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso, Validación y/o evaluación del proceso, Control de los excipientes, Control del producto terminado, Especificaciones, Procedimientos analíticos, Sistema de cierre del envase y Estabilidad. La armonización de los aspectos de calidad de este producto se considera aceptable y debidamente justificada.

Motivos para el dictamen del CHMP

El fundamento de este procedimiento de arbitraje era la armonización del RCP, el etiquetado y el prospecto, así como la armonización del módulo 3 a petición del titular de la autorización de comercialización.

En conclusión, basándose en la evaluación de las propuestas y respuestas del titular de la autorización de comercialización, y tras las deliberaciones del Comité, el CHMP aprobó un texto armonizado para la información sobre el producto y la documentación de calidad para Septanest y denominaciones asociadas.

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para la armonización de la información sobre el producto solicitada por el titular de la autorización de comercialización;
- El Comité ha estudiado las divergencias en la información sobre el producto identificadas en la notificación de Septanest y denominaciones asociadas, respecto a indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de empleo, así como en las restantes secciones de la información sobre el producto;
- El Comité ha revisado la totalidad de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto;

- El Comité ha revisado también la totalidad de la documentación presentada por el titular de la autorización de comercialización para justificar la armonización de la documentación de calidad (módulo 3);
- El Comité ha considerado aceptables la información sobre el producto y la documentación de calidad (módulo 3) armonizadas de Septanest y denominaciones asociadas;

El CHMP recomendó modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluye en el anexo III la información sobre el producto para Septanest y denominaciones asociadas (ver anexo I).

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación riesgo/beneficio de Septanest y denominaciones asociadas sigue siendo favorable, sujeta a los cambios aprobados en la información sobre el producto.