

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

A articaína inibe a condução dos impulsos nervosos através da diminuição ou bloqueio dos fluxos de sódio (Na<sup>+</sup>) e potássio (K<sup>+</sup>) durante a propagação do potencial de ação do nervo. O vasoconstritor diminui a perfusão vascular no local de injeção e, conseqüentemente, reduz a velocidade de absorção do anestésico na circulação.

Septanest e nomes associados é um medicamento de associação de doses fixas que contém 40 mg/ml de cloridrato de articaína e tartarato de adrenalina. O medicamento está disponível em duas dosagens: articaína/adrenalina 40/0,005 mg/ml e articaína/adrenalina 40/0,01 mg/ml.

Septanest e nomes associados está autorizado na União Europeia (UE) na forma de 57 autorizações de introdução no mercado (AIM); 39 AIM puramente nacionais e um Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM) envolvendo nove Estados-Membros (EM). As AIM foram concedidas entre 1988 e 2017, com um nível desigual de informações registadas.

Em 4 de junho de 2018, a Septodont, em nome de todos os titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM), apresentou à Agência Europeia de Medicamentos uma consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, a fim de harmonizar o Resumo das Características do Medicamento (RCM), a Rotulagem, o Folheto Informativo e o Módulo 3 da qualidade de Septanest e nomes associados (ver Anexo I do parecer do CHMP).

## **Resumo da avaliação científica pelo CHMP**

Apenas as alterações mais importantes foram discutidas em pormenor abaixo. No entanto, todas as secções da informação do medicamento foram harmonizadas.

### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

Septanest e nomes associados é indicado para a anestesia local e loco-regional em procedimentos odontológicos em adultos, adolescentes e crianças com mais de quatro anos de idade [ou a partir de 20 kg (44 libras) de peso corporal].

A evidência principal que sustenta a eficácia na indicação acima deriva de oito estudos clínicos realizados em adultos e crianças. Os resultados destes estudos indicam que a articaína 40 mg/ml com adrenalina 0,01 mg/ml ou 0,005 mg/ml é eficaz como anestésico dentário local em adultos e crianças com mais de quatro anos de idade. Além disso, o titular da AIM apresentou dados bibliográficos de publicações relativos à eficácia, segurança e farmacologia de articaína 40 mg/ml em monoterapia ou em associação com adrenalina na anestesia local dentária. Além disso, o titular da AIM fez referência às orientações da Academia Americana de Odontologia Pediátrica relativas à utilização de anestesia local em doentes pediátricos (2015), nas quais a solução de articaína 40 mg/ml com adrenalina 0,01 mg/ml está incluída entre os anestésicos locais injetáveis que podem ser considerados para administração em crianças.

### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

#### **Posologia**

O titular da AIM propôs recomendações posológicas harmonizadas tendo por base as doses estudadas em ensaios clínicos, suportadas por dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos. Esta proposta está igualmente em linha com as orientações internacionais, europeias e nacionais. As doses recomendadas em vários RCM nacionais variam por indicação e grupo populacional (adultos, crianças e populações especiais).

Para procedimentos odontológicos de rotina em adultos, deve ser utilizada a dose mais baixa que produza uma anestesia eficaz. O conteúdo de um cartucho de articaína é geralmente suficiente. Para procedimentos mais longos, pode ser necessário um ou mais cartuchos. A dose deve ser calculada de acordo com o peso corporal do doente e a dose total para todos os locais injetados não deve exceder a dose máxima recomendada de 7,0 mg por kg de peso corporal, com uma dose máxima absoluta recomendada de 500 mg.

A dose recomendada é suportada por dados clínicos e bibliográficos. Um estudo cruzado e em dupla ocultação de Fase III que comparou articaína/adrenalina 1:100 000 e 1:200 000, com um total de 11,9 ml (1,7 ml em cada um dos 7 cartuchos) de cada formulação administrada por via intraoral a cada participante, demonstrou que a diferença na concentração de adrenalina não resultou numa diferença significativa nos níveis plasmáticos de articaína e não foi observada toxicidade nos doentes. Uma concentração plasmática excessiva de articaína pode resultar em toxicidade cardiovascular, enquanto níveis elevados de adrenalina no sangue podem levar a estimulação cardiovascular. Os dados obtidos após a administração intraoral de articaína 40 mg/ml com adrenalina 0,01 mg/ml na dose máxima recomendada para a articaína mostraram que a dose terapêutica máxima de 500 mg não produz sinais de intoxicação (problemas cardiovasculares) em doentes saudáveis.

A dose máxima recomendada de 7 mg/kg de articaína (com uma dose máxima absoluta de 385 mg de articaína para uma criança saudável com 55 kg de peso corporal) em procedimentos odontológicos para a população pediátrica está em linha com as últimas recomendações da Academia Americana e da Academia Europeia de Odontologia Pediátrica. Da mesma forma, numa revisão de Leith e colegas<sup>1</sup>, os autores analisaram várias publicações que utilizavam articaína em crianças e concluíram que 7 mg/kg de articaína é uma dose máxima aceitável numa população pediátrica.

O titular da AIM propôs não especificar a dose habitual em crianças devido à ausência de um estudo de seleção de doses em doentes pediátricos. Apenas a dose máxima foi amplamente reportada na literatura e nas orientações, e reconhecida na prática atual. O CHMP considerou que a informação sobre as doses habituais é importante para evitar a interpretação errada das recomendações posológicas e a utilização de apenas doses máximas. O CHMP observou que a dose média habitual de articaína não foi estabelecida em ensaios clínicos. No entanto, os dados existentes sugerem que doses entre 2,4 e 3,5 mg/kg são eficazes na maioria dos doentes pediátricos. Por conseguinte, o CHMP é da opinião que, na ausência de dados de ensaios clínicos relativos às doses habituais na população pediátrica, deve ser especificado nesta subsecção o intervalo aproximado das doses eficazes habituais, bem como a recomendação de utilizar a dose mais baixa eficaz. A quantidade a ser injetada deve ser determinada em função da idade e do peso da criança e da magnitude da operação.

Mantêm-se as recomendações relativas às doses mais baixas para doentes com doenças renais, doenças hepáticas, deficiência de colinesterase plasmática e doentes idosos. No entanto, o CHMP aprovou a declaração relativa ao risco de a possível acumulação do medicamento resultar em toxicidade nestas populações especiais.

A terminologia utilizada nos RCM locais é diferente no que respeita ao método de administração, à técnica de aspiração, à velocidade de injeção e às precauções antes da utilização. O CHMP não aprovou a omissão da redação relativa à prevenção da administração em tecidos inflamados ou infetados, uma vez que a injeção de anestésicos locais nesses tecidos pode resultar numa diminuição da eficácia dos anestésicos. A velocidade de injeção de 1 ml/min é considerada ideal,

---

<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.

uma vez que não produz danos nos tecidos durante ou após a anestesia nem qualquer reação grave em caso de injeção intravascular acidental.

Outras secções do RCM

Os dados que sustentam as contraindicações incluídas na secção 4.3 do RCM foram discutidos pelos titulares das AIM e a justificação fornecida para as manter no RCM foi acordada pelo CHMP para doentes com antecedentes de hipersensibilidade à articaína, à adrenalina ou a qualquer um dos excipientes do produto acabado e doentes com epilepsia que não esteja adequadamente controlada por tratamento.

A secção 4.4 do RCM (Advertências) foi resumida de modo a incluir as seguintes categorias: doentes com distúrbios cardiovasculares, doentes epiléticos, doentes com deficiência da colinesterase plasmática, doentes com doença renal, doentes com doença hepática grave, doentes com miastenia grave tratados com inibidores da acetilcolinesterase, doentes com porfiria, doentes a receber tratamento concomitante com anestésicos inalatórios halogenados, doentes a receber tratamento com antiplaquetários/anticoagulantes e doentes idosos. As preocupações de segurança mais importantes são os riscos relacionados com os sistemas nervoso central e cardiovascular. Na subsecção de precauções de utilização, são incluídas precauções relativas ao risco associado à injeção intravascular acidental e ao risco associado à injeção intraneural.

As interações medicamentosas (secção 4.5 do RCM) foram resumidas em interações aditivas com outros anestésicos locais, sedativos, anestésicos halogenados voláteis, agentes bloqueadores adrenérgicos pós-ganglionares, bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da catecol-O-metiltransferase, fármacos que provocam arritmias, fármacos ocitócicos tipo cravagem do centeio, simpaticomiméticos vasopressores e fenotiazinas.

O CHMP concordou com uma redação comum, relativa à fertilidade, gravidez e aleitamento (secção 4.6 do RCM), com dados sustentados por estudos pré-clínicos, rejeitando informação detalhada relativa aos estudos pré-clínicos que não forneciam informação valiosa aos profissionais de saúde. Não estão disponíveis dados clínicos sobre a fertilidade e mães a amamentar em seres humanos.

O CHMP aprovou uma versão harmonizada da secção 4.8 do RCM relativa a acontecimentos adversos, após a avaliação dos dados da literatura e da base de dados global de farmacovigilância dos titulares das AIM.

Na secção 4.9 do RCM relativa à sobredosagem são descritos dois tipos de sobredosagem diferentes: a sobredosagem absoluta e a sobredosagem relativa. Foi acordada uma descrição harmonizada dos sintomas e do tratamento da sobredosagem. A pedido do CHMP, foi incluída informação sobre o tempo até ao início e descrição do início lento ou tardio relativo à sobredosagem.

As secções 2 (Composição qualitativa e quantitativa), 3 (Forma farmacêutica), 4.7 (Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas), 5.1 (Propriedades farmacodinâmicas), 5.2 (Propriedades farmacocinéticas), 6.1 (Lista dos excipientes), 6.2 (Incompatibilidades), 6.3 (Prazo de validade), 6.4 (Precauções especiais de conservação), 6.5 (Natureza e conteúdo do recipiente) e 6.6 (Precauções especiais de eliminação e manuseamento) do RCM foram atualizadas em linha com a respetiva documentação de qualidade harmonizada fornecida no módulo 3 e em linha com o último modelo QRD.

Rotulagem e Folheto Informativo

As alterações introduzidas no RCM foram refletidas na rotulagem de forma consistente; porém, algumas secções foram deixadas para preenchimento a nível nacional. O Folheto Informativo (FI) foi alterado de acordo com as alterações efetuadas ao RCM. Para além disso, foram efetuadas algumas alterações editoriais para melhorar a legibilidade.

### Módulo 3 – Qualidade

O produto acabado apresenta-se na forma de uma solução injetável que contém cloridrato de articaína 40 mg/ml e tartarato de adrenalina em duas dosagens: articaína/adrenalina 40/0,005 mg/ml e articaína/adrenalina 40/0,01 mg/ml.

Os outros componentes são metabissulfito de sódio, cloreto de sódio, edetato dissódico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. As secções atualizadas do Módulo 3 incluem: Substância ativa, Controlo da substância ativa, Especificação, Produto acabado, Descrição e composição do produto acabado, Fabrico, Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo, Validação e/ou avaliação do processo, Controlo dos excipientes, Controlo do produto acabado, Especificações, Procedimentos analíticos, Sistema de fecho do recipiente e Estabilidade. A harmonização dos aspetos de qualidade deste medicamento é considerada aceitável e adequadamente justificada.

### Fundamentos para o parecer do CHMP

A base deste procedimento de consulta foi a harmonização do RCM, da rotulagem e do folheto informativo, bem como uma harmonização do Módulo 3 a pedido do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Em conclusão, com base na avaliação das propostas e respostas do titular da Autorização de Introdução do Mercado, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou a redação harmonizada da informação do medicamento e da documentação relativa à qualidade de Septanest e nomes associados.

Considerando que:

- O Comité considerou o procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE para a harmonização da informação do medicamento, tal como solicitado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado;
- O Comité considerou as divergências na informação do medicamento identificadas na notificação para Septanest e nomes associados, para as Indicações terapêuticas, Posologia, Contraindicações, Advertências e precauções especiais de utilização, bem como as restantes secções da informação do medicamento;
- O Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado em apoio à harmonização proposta da informação do medicamento;
- O Comité analisou ainda a totalidade da documentação apresentada pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado em apoio à documentação harmonizada proposta sobre a qualidade (Módulo 3);
- O Comité considerou aceitáveis a informação do medicamento harmonizada e a documentação sobre a qualidade (Módulo 3) para Septanest e nomes associados;

O CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais a informação do medicamento se encontra estabelecida no Anexo III para Septanest e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Septanest e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.