

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Artikaín inhibuje vedenie nervových impulzov tak, že znižuje alebo blokuje prúdenie sodíka (Na^+) a draslíka (K^+) počas propagácie akčného potenciálu nervových buniek. Tento vazokonstriktor znižuje cievnu perfúziu na mieste vpichu injekcie a následne znižuje rýchlosť absorpcie anestetika do krvného obehu.

Septanest a súvisiace názvy je kombinovaný liek s pevnou dávkou obsahujúci artikaín hydrochlorid 40 mg/ml a adrenalín tartrát. Liek je dostupný v dvoch silách: artikaín/adrenalín 40/0,005 mg/ml a artikaín/adrenalín 40/0,01 mg/ml.

Liek Septanest a súvisiace názvy je v Európskej únii (EÚ) povolený vo forme 57 povolení na uvedenie na trh, pričom 39 povolení na uvedenie na trh tvoria povolenia výlučne na vnútroštátnej úrovni a jeden postup vzájomného uznávania (MRP) zahŕňa deväť členských štátov. Tieto povolenia na uvedenie na trh boli vydané v rokoch 1988 až 2017, pričom úroveň zaregistrovaných informácií bola nerovnomerná.

Dňa 4. júna 2018 spoločnosť Septodont postúpila vec v mene všetkých držiteľov povolenia na uvedenie na trh Európskej agentúre pre lieky podľa článku 30 smernice 2001/83/ES s cieľom harmonizovať vnútroštátny súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu, písomnú informáciu pre používateľa a modul kvality 3 pre lieky Septanest a súvisiace názvy (pozri prílohu I k stanovisku výboru CHMP).

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Ďalej sa podrobne rozoberajú len nejdôležitejšie zmeny. Boli však harmonizované všetky časti informácií o lieku.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Liek Septanest a súvisiace názvy je indikovaný na lokálnu a lokoregionálnu anestéziu pri dentálnych zákrokoch u dospelých, dospievajúcich a detí starších ako štyri roky [alebo s telesnou hmotnosťou od 20 kg].

Hlavný dôkaz podporujúci účinnosť v uvedenej indikácii je odvodený z ôsmich klinických štúdií, ktoré sa uskutočnili u dospelých a detí. Z výsledkov týchto štúdií vyplýva, že artikaín 40 mg/ml s 0,01 mg/ml alebo 0,005 mg/ml adrenalínu je rovnako účinný ako lokálne dentálne anestetikum u dospelých a detí starších ako štyri roky. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho predložil bibliografické údaje z publikácií, pokiaľ ide o účinnosť, bezpečnosť a farmakologické vlastnosti artikaínu 40 mg/ml v monoterapii alebo s adrenalinom pri dentálnej lokálnej anestézii. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa odvolal aj na usmernenia Americkej akadémie pediatrického zubného lekárstva, ktoré sa týkajú použitia lokálnej anestézie v prípade pediatrických dentálnych pacientov (2015), podľa ktorých je roztok artikaínu 40 mg/ml a adrenalínu 0,01 mg/ml uvedený medzi injekčne podávanými lokálnymi anestetikami, ktoré možno zväžiť v prípade detí.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizované odporúčania na dávkovanie na základe dávok skúmaných v klinických skúšaní a podporených farmakodynamickými a farmakokinetickými údajmi. Tento návrh je tiež v súlade s medzinárodnými, európskymi a

vnútroštatnými usmerneniami. Dávky odporúčané v rôznych vnútroštatných súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa líšia v závislosti od indikácie a skupiny pacientov (dospelí, deti a špeciálna skupina pacientov).

Pri bežných dentálnych zákrokoch u dospelých sa má použiť najnižšia dávka vedúca k účinnej anestézii. Zvyčajne stačí obsah jednej náplne artikaínu. Pri rozsiahlejších zákrokoch bude možno potrebná jedna alebo viacero náplní. Dávka sa má vypočítať podľa telesnej hmotnosti pacienta a celková dávka pre všetky miesta vpichu injekcie nemá prekročiť maximálnu odporúčanú dávku 7,0 mg na kg telesnej hmotnosti, pričom absolútna maximálna odporúčaná dávka je 500 mg.

Odporúčaná dávka je podporená klinickými údajmi a údajmi z literatúry. V jednej skríženej dvojito zaslepenej štúdií vo fáze III, v ktorej sa porovnával artikaín/adrenalin v pomere 1:100 000 a 1:200 000 s celkovou dávkou 11,9 ml (1,7 ml v každej zo 7 náplní) každej formy podávanej intraorálne každému účastníkovi, sa preukázalo, že rozdiel v koncentrácii adrenalinu nevedie k významnému rozdielu v plazmatických hladinách artikaínu, pričom sa u pacientov nepozorovala žiadna toxicita. Nadmerná plazmatická koncentrácia artikaínu môže viesť ku kardiovaskulárnej toxicite, zatiaľ čo vysoká hladina adrenalinu v krvi môže viesť ku kardiovaskulárnej stimulácii. Na základe údajov získaných po intraorálnom podaní artikaínu 40 mg/ml s adrenalinom 0,01 mg/ml v maximálnej odporúčanej dávke pre artikaín sa preukázalo, že maximálna terapeutická dávka 500 mg nespôsobuje u zdravých pacientov prejavy intoxikácie (kardiovaskulárne problémy).

Maximálna odporúčaná dávka 7 mg artikaínu/kg (s absolútnou maximálnou dávkou 385 mg artikaínu pre zdravé dieťa s telesnou hmotnosťou 55 kg) pri dentálnych zákrokoch v prípade pediatrickej populácie je v súlade s najnovšími odporúčaniami Americkej a Európskej akadémie pediatrického zubného lekárstva. V prieskume, ktorý uskutočnil Leith so spolupracovníkmi¹, autori analyzovali mnoho publikácií opisujúcich artikaín u detí, pričom dospeli k záveru, že v pediatrickej populácii je prijateľná maximálna dávka artikaínu 7 mg/kg.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol nešpecifikovať zvyčajnú dávku u detí vzhľadom na neprítomnosť štúdie pre výber dávky u pediatrických pacientov. V literatúre a v usmerneniach sa väčšinou uvádza len maximálna dávka, ktorá sa uznáva v súčasnej praxi. Výbor CHMP usúdil, že informácie o zvyčajných dávkach sú dôležité, aby sa predišlo nesprávnej interpretácii odporúčaní na dávkovanie a používaniu len maximálnych dávok. Výbor CHMP konštatoval, že zvyčajná priemerná dávka artikaínu nebola v klinických skúšaniach stanovená. Z existujúcich údajov však vyplýva, že dávky v rozsahu od 2,4 do 3,5 mg/kg sú účinné pre väčšinu pediatrických pacientov. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že vzhľadom na neprítomnosť údajov z klinického skúšania so zvyčajnými dávkami v pediatrickej populácii sa má v tejto časti špecifikovať približný rozsah zvyčajných účinných dávok a takisto uviesť odporúčanie použiť najnižšiu účinnú dávku. Množstvo, ktoré sa má podať v injekcii, je potrebné určiť podľa hmotnosti dieťaťa a rozsahu operácie.

Odporúčania týkajúce sa nižších dávok pre pacientov s poruchami funkcie obličiek, s poruchami funkcie pečene, s nedostatkom cholinesterázy v plazme a starších pacientov sa zachovávajú. Výbor CHMP však schválil výrok týkajúci sa rizika možného hromadenia lieku vedúceho k toxicite u týchto skupín pacientov.

V miestnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku bola použitá odlišná terminológia, pokiaľ ide o metódu podávania, techniku aspirácie, rýchlosť podávania injekcie a opatrenia pred použitím. Výbor CHMP neschválil vypustenie znenia o tom, že je potrebné vyhnúť sa podaniu lieku do

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.

zapálených alebo infikovaných tkanív, pretože podanie injekcie lokálnych anestetík do takýchto tkanív môže viesť k zníženej účinnosti anestetík. Rýchlosť podávania 1 ml/min. sa považuje za optimálnu, pretože pri tejto rýchlosti sa tkanivo nepoškodí počas anestézie ani po nej a v prípade náhodnej intravaskulárnej injekcie sa nevyskytuje žiadna závažná reakcia.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Držitelia povolenia na uvedenie na trh diskutovali o údajoch podporujúcich kontraindikácie uvedené v časti 4.3 súhrnu charakteristických vlastností lieku a výbor CHMP schválil odôvodnenie predložené na ich ponechanie v súhrne charakteristických vlastností lieku pre pacientov s precitlivosťou na artikaín, adrenalín alebo na niektorú pomocnú látku finálneho lieku v anamnéze a pre pacientov s epilepsiou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní liečbou.

Časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku (Upozornenia) bola zhrnutá tak, že sa v nej uvádzajú tieto kategórie: pacienti s kardiovaskulárnymi poruchami, pacienti s epilepsiou, pacienti s nedostatkom cholinesterázy v plazme, pacienti s ochorením obličiek, pacienti so závažným ochorením pečene, pacienti s ochorením myasténia gravis liečení inhibítormi acetylcholinesterázy, pacienti s porfýriou, pacienti súbežne liečení halogénovanými inhalačnými anestetikami, pacienti liečení protidoštičkovými liekmi/antikoagulantmi a starší pacienti. Najdôležitejšie výhrady týkajúce sa bezpečnosti predstavujú riziká súvisiace s centrálnym nervovým systémom a kardiovaskulárnym systémom. V časti opatrení pre používanie sú uvedené opatrenia týkajúce sa rizika súvisiaceho s náhodnou intravaskulárnou injekciou a rizika súvisiaceho s intraneurálnou injekciou.

Interakcie s inými liekmi (časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku) sú zhrnuté v dopĺňujúcich interakciách s inými lokálnymi anestetikami, sedatívami, halogénovanými prchavými anestetikami, adrenergickými blokátormi postgangliových vlákien, neselektívnymi beta-adrenergickými blokátormi, tricyklickými antidepresívami, inhibítormi katechol-O-metyltransferázy, liekmi spôsobujúcimi arytmiu, oxytocickými liekmi ergotového typu, sympatomimetickými vazopresormi a fenotiazínmi.

Výbor CHMP schválil spoločné znenie týkajúce sa fertility, gravidity a laktácie (časť 4.6 súhrnu charakteristických vlastností lieku) s údajmi podporenými predklinickými štúdiami, pričom zamietol podrobné informácie týkajúce sa predklinických štúdií, ktoré neposkytujú cenné informácie pre zdravotníckych pracovníkov. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate ani o dojčiacich matkách zo štúdií s ľuďmi.

Po posúdení údajov z globálnej farmakovigilančnej databázy držiteľa povolenia na uvedenie na trh a údajov z literatúry výbor CHMP schválil harmonizovanú verziu časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, pokiaľ ide o nežiaduce udalosti.

Pokiaľ ide o predávkovanie, v časti 4.9 súhrnu charakteristických vlastností lieku sú opísané dva rôzne druhy: absolútne a relatívne predávkovanie. Bol schválený harmonizovaný opis príznakov a liečba predávkovania. Na žiadosť výboru CHMP boli uvedené informácie o čase do nástupu predávkovania a opis pomalého alebo oneskoreného nástupu predávkovania.

Časť 2 (kvalitatívne a kvantitatívne zloženie), časť 3 (lieková forma), časť 4.7 (ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje), časť 5.1 (farmakodynamické vlastnosti), časť 5.2 (farmakokinetické vlastnosti), časť 6.1 (zoznam pomocných látok), časť 6.2 (inkompatibilita), časť 6.3 (čas použiteľnosti), časť 6.4 (špeciálne upozornenia na uchovávanie), časť 6.5 (druh obalu a obsah balenia) a časť 6.6 (špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom) súhrnu charakteristických vlastností lieku sa aktualizovali v súlade s príslušnou harmonizovanou dokumentáciou o kvalite uvedenej v module 3 a v súlade s najnovším vzorom QRD.

Označenie obalu a písomná informácia pre používateľa

Zmeny zavedené v súhrne charakteristických vlastností lieku sa konzistentne odzrkadľovali v označení obalu, niektoré časti však boli ponechané na doplnenie na vnútroštátnej úrovni. Písomná informácia pre používateľa sa zmenila v súlade so zmenami zavedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku. Okrem toho prešiel text menšou redakčnou úpravou na zlepšenie zrozumiteľnosti.

Modul 3 – Kvalita

Finálny liek je vo forme injekčného roztoku obsahujúceho artikaín hydrochlorid 40 mg/ml a adrenalín tartrát v dvoch silách: artikaín/adrenalín 40/0,005 mg/ml a artikaín/adrenalín 40/0,01 mg/ml.

Ďalšie zložky sú metabisulfit sodný, chlorid sodný, edetát dvojsodný, hydroxid sodný a voda na injekciu. Aktualizované časti modulu 3 zahŕňajú: liečivo, kontrolu liečiva, špecifikáciu, finálny liek, opis a zloženie finálneho liečiva, výrobu, opis výrobného procesu a kontroly procesu, validáciu a/alebo hodnotenie procesu, kontrolu pomocných látok, kontrolu finálneho liečiva, špecifikácie, analytické postupy, uzáver a stabilitu obalu. Harmonizácia aspektov kvality tohto lieku sa považuje za prijateľnú a primerane odôvodnenú.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Toto postúpenie veci vychádzalo zo žiadosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh, v ktorej žiadal harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa, ako aj harmonizáciu modulu 3.

V závere prijal výbor CHMP na základe posúdenia návrhov a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a na základe diskusií v rámci výboru harmonizované znenie informácií o lieku a dokumentáciu o kvalite pre liek Septanest a súvisiace názvy.

Keďže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES pre harmonizáciu informácií o lieku požadovanú držiteľom povolenia na uvedenie na trh;
- výbor vzal na vedomie rozdiely v informáciách o lieku zistené v oznámení o lieku Septanest a súvisiace názvy, pokiaľ ide o indikácie, dávkovanie, kontraindikácie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, ako aj ostatné časti informácií o lieku;
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku;
- výbor okrem toho preskúmal celkovú dokumentáciu, ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizovanej dokumentácie o kvalite (modul 3);
- výbor posúdil harmonizované informácie o lieku a dokumentáciu o kvalite (modul 3) pre liek Septanest a súvisiace názvy ako prijateľné;

výbor CHMP odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh a informácie o lieku sú uvedené v prílohe III pre liek Septanest a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Septanest a súvisiace názvy ostáva priaznivý s podmienkou zavedenia schválených zmien v informáciách o lieku.