

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Artikain zavira prevajanje živčnih impulzov tako, da pri širjenju živčnega akcijskega potenciala zmanjšuje ali blokira natrijeve (Na⁺) in kalijeve (K⁺) tokove. Vazokonstriktor zmanjša žilno perfuzijo na mestu injiciranja in posledično zmanjša hitrost absorpcije anestetika v krvni obtok.

Zdravilo Septanest in povezana imena je kombinirano zdravilo v fiksnem odmerku, ki vsebuje artikainijev hidroklorid 40 mg/ml in adrenalinijev tartrat. Na voljo je v dveh jakostih: artikain/adrenalin 40/0,005 mg/ml in artikain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Zdravilo Septanest in povezana imena je v Evropski uniji (EU) odobreno v okviru 57 dovoljenj za promet z zdravilom: 39 izključno nacionalnih dovoljenj za promet z zdravilom in postopka z medsebojnim priznavanjem, v katerega je vključenih devet držav članic. Dovoljenja za promet z zdravilom so bila izdana med letoma 1988 in 2017 z neenako ravnijo registriranih informacij.

Podjetje Septodont je 4. junija 2018 v imenu vseh imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom Evropski agenciji za zdravila predložilo napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, da bi uskladili nacionalni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje, navodilo za uporabo in dokumentacijo o kakovosti (modul 3) zdravila Septanest in povezanih imen (glej Prilogo I k mnenju odbora CHMP).

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Spodaj so podrobno obravnavane le najpomembnejše spremembe, čeprav so bila usklajena vsa poglavja informacij o zdravilu.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Zdravilo Septanest in povezana imena je indicirano za lokalno in lokoregionalno anestezijo pri zobozdravstvenih posegih pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od štirih let (ali s telesno maso 20 kg ali več).

Glavni dokaz, ki podpira učinkovitost pri omenjeni indikaciji, izhaja iz osmih kliničnih študij, izvedenih pri odraslih in otrocih. Rezultati teh študij kažejo, da je artikain 40 mg/ml z 0,01 mg/ml ali 0,005 mg/ml adrenalina učinkovit kot lokalni zobozdravstveni anestetik pri odraslih in otrocih, starejših od štirih let. Nadalje je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil bibliografske podatke iz objav v zvezi z učinkovitostjo, varnostjo in farmakološkimi lastnostmi artikaina v jakosti 40 mg/ml samega ali v kombinaciji z adrenalinom za zobozdravstveno lokalno anestezijo. Poleg tega se je skliceval na smernice ameriške akademije za pediatrično zobozdravstvo o uporabi lokalne anestezije pri pediatričnih zobozdravstvenih bolnikih (2015), v katerih je raztopina artikaina 40 mg/ml z adrenalinom 0,01 mg/ml navedena med lokalnimi anestetiki za injiciranje, ki se lahko uporabljajo pri otrocih.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal usklajena priporočila za odmerjanje na podlagi odmerkov, ki so jih proučevali v kliničnih preskušanjih ter so podprti s farmakodinamičnimi in farmakokinetičnimi podatki. Ta predlog je tudi v skladu z mednarodnimi, evropskimi in nacionalnimi smernicami. Odmerki, priporočeni v različnih nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti

zdravila, se razlikujejo glede na indikacijo in populacijsko skupino (odrasli, otroci in posebna populacija).

Za običajne zobozdravstvene posege pri odraslih je treba uporabiti najmanjši odmerek, ki povzroči učinkovito anestezijo. Običajno zadostuje vsebina do ene kartuše artikaina. Za obsežnejše posege je lahko potrebnih ena ali več kartuš. Odmerek je treba izračunati glede na bolnikovo telesno maso, skupni odmerek za vsa mesta injiciranja pa ne sme presegati največjega priporočenega odmerka 7,0 mg na kilogram telesne mase in absolutnega največjega priporočenega odmerka 500 mg.

Priporočeni odmerek podpirajo klinični podatki in podatki iz literature. Navzkrižna, dvojno slepa študija III. faze, v kateri so primerjali artikain/adrenalin 1 : 100 000 in 1 : 200 000 s skupno 11,9 ml (1,7 ml v vsaki od sedmih kartuš) vsake formulacije, ki je bila intraoralno uporabljena pri posameznem preskušancu, je pokazala, da razlika v koncentraciji adrenalina ni povzročila nobene pomembne razlike v plazemski ravni artikaina in pri bolnikih ni bila opažena nikakršna toksičnost. Čezmerna plazemska koncentracija artikaina lahko povzroči srčno-žilno toksičnost, visoke ravni adrenalina v krvi pa lahko na srce in žilje učinkujejo spodbujajoče. Podatki, pridobljeni po intraoralni uporabi artikaina 40 mg/ml z adrenalinom 0,01 mg/ml v največjem priporočenem odmerku za artikain, so pokazali, da največji terapevtski odmerek 500 mg pri zdravih bolnikih ne povzroči znakov zastrupitve (srčno-žilnih težav).

Največji priporočeni odmerek 7 mg/kg artikaina (z absolutnim največjim odmerkom 385 mg artikaina za zdravega otroka s telesno maso 55 kg) pri zobozdravstvenih posegih za pediatrično populacijo je v skladu z zadnjimi priporočili ameriške in evropske akademije za pediatrično zobozdravstvo. Podobno so v pregledu, ki so ga opravili Leith in sodelavci¹, avtorji proučili številne objave o uporabi artikaina pri otrocih in zaključili, da je pri pediatrični populaciji sprejemljiv največji odmerek 7 mg/kg artikaina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se pri otrocih ne določi običajni odmerek, ker pri pediatričnih bolnikih ni bila opravljena študija za izbiro odmerka. Večinoma so v literaturi in smernicah poročali samo o največjem odmerku in v trenutni praksi priznavali samo tega. Odbor CHMP je presodil, da je informacija o običajnih odmerkih pomembna za preprečevanje napačne razlage priporočil o odmerjanju in uporabi samo največjih odmerkov. Ugotovil je, da običajni povprečni odmerek artikaina v kliničnih preskušanjih ni bil določen. Kljub temu obstoječi podatki kažejo, da so pri večini pediatričnih bolnikov učinkoviti odmerki od 2,4 do 3,5 mg/kg. Odbor CHMP zato meni, da je v odsotnosti podatkov iz kliničnih preskušanj za običajne odmerke pri pediatrični populaciji treba v tem podglavju določiti približni razpon običajnih učinkovitih odmerkov in dodati priporočilo za uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka. Količino za injiciranje je treba določiti glede na otrokovo telesno maso ter velikost operacije.

Priporočila o manjših odmerkih pri bolnikih z ledvičnimi motnjami, jetrnimi motnjami ali pomanjkanjem plazemske holinesteraze in starejših bolnikih se ohranijo. Odbor CHMP pa je podprl trditev glede tveganja morebitnega kopičenja zdravila, ki lahko vodi do toksičnosti pri teh populacijah.

V lokalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila je bilo v zvezi z načinom uporabe, aspiracijsko tehniko, hitrostjo injiciranja in previdnostnimi ukrepi pred uporabo uporabljeno različno izrazje. Odbor CHMP ni odobril opustitve besedila o izogibanju dajanju v vneto ali okuženo tkivo, saj lahko

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.

injiciranje lokalnih anestetikov v takšna tkiva povzroči manjšo učinkovitost anestetikov. Optimalna hitrost injiciranja je 1 ml/min, saj ne povzroča poškodbe tkiva med anestezijo ali po njej in resnih reakcij v primeru nenamernega injiciranja v žilo.

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so razpravljali o podatkih, ki podpirajo kontraindikacije, vključene v poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila, odbor CHMP pa je soglašal z utemeljitvijo za njihovo ohranitev v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bolnike z anamnezo preobčutljivosti za artikain, adrenalin ali katero koli pomožno snov končnega zdravila in bolnike z epilepsijo, ki je z zdravljenjem ni mogoče ustrezno nadzorovati.

Poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila (Opozorila) je bilo povzeto tako, da vključuje naslednje kategorije: bolniki s srčno-žilnimi motnjami, bolniki z epilepsijo, bolniki s pomanjkanjem plazemske holinesteraze, bolniki z boleznijo ledvic, bolniki s hudo boleznijo jeter, bolniki z miastenijo gravis, zdravljeni z zaviralci acetilholinesteraze, bolniki s porfirijo, bolniki, ki se sočasno zdravijo s halogeniranimi inhalacijskimi anestetiki, bolniki, ki prejemajo zdravljenje z antitrombotiki/antikoagulansi, in starejši bolniki. Najpomembnejši varnostni pomisleki so tveganja, povezana z osrednjim živčevjem in srčno-žilnim sistemom. V podpoglavju Previdnostni ukrepi so vključeni previdnostni ukrepi za tveganje, povezano z nenamernim injiciranjem v žilo, in tveganje, povezano z injiciranjem v živec.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili (poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila) je bilo povzeto tako, da vključuje aditivno medsebojno delovanje z drugimi lokalnimi anestetiki, sedativi, halogeniranimi hlapnimi anestetiki, postganglijskimi adrenergičnimi zaviralci, neselektivnimi betaadrenergičnimi zaviralci, tricikličnimi antidepresivi, zaviralci katehol-O-metiltransferaze, zdravili, ki povzročajo aritmije, oksitocinskimi zdravili ergotne vrste, simpatomimetičnimi vazopresorji in fenotiazini.

Odbor CHMP se je na podlagi podatkov, podprtih s predkliničnimi študijami, dogovoril o skupnem besedilu o plodnosti, nosečnosti in dojenju (poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila) ter je zavrnil podrobne informacije iz predkliničnih študij, ki niso pomenile koristnih informacij za zdravstvene delavce. Pri ljudeh ni kliničnih podatkov o plodnosti in doječih materah.

Odbor CHMP se je po oceni podatkov iz svetovne farmakovigilančne zbirke podatkov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in podatkov iz literature dogovoril o usklajeni različici poglavja 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila o neželenih učinkih.

V poglavju 4.9 povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki obravnava preveliko odmerjanje, sta opisani dve različni vrsti: absolutno in relativno preveliko odmerjanje. Dogovorili so se o usklajenem opisu simptomov in ravnanja pri prevelikem odmerjanju. Na zahtevo odbora CHMP so vključili informacije o času do pojava učinkov prevelikega odmerjanja in opisu počasnega ali zapoznelega pojava učinkov prevelikega odmerjanja.

Poglavja 2 (Kakovostna in količinska sestava), 3 (Farmaceutska oblika), 4.7 (Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev), 5.1 (Farmakodinamične lastnosti), 5.2 (Farmakokinetične lastnosti), 6.1 (Seznam pomožnih snovi), 6.2 (Inkompatibilnosti), 6.3 (Rok uporabnosti), 6.4 (Posebna navodila za shranjevanje), 6.5 (Vrsta ovojnine in vsebina) in 6.6 (Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom) povzetka glavnih značilnosti zdravila so bila posodobljena v skladu z njihovo ustrezno usklajeno dokumentacijo o kakovosti (modul 3) in najnovejšo predlogo za pregled kakovosti dokumentov.

Označevanje in navodilo za uporabo

Spremembe, ki so jih uvedli v povzetku glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, nekaj poglavij pa je treba dopolniti na nacionalni ravni. Navodilo za uporabo je bilo spremenjeno skladno s spremembami v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Poleg tega so bile vključene nekatere uredniške spremembe, ki omogočajo boljšo berljivost.

Modul 3 – Kakovost

Končno zdravilo ima obliko raztopine za injiciranje, ki vsebuje artikainijev hidroklorid 40 mg/ml in adrenalinijev tartrat v dveh jakostih: artikain/adrenalin 40/0,005 mg/ml in artikain/adrenalin 40/0,01 mg/ml.

Med drugimi sestavinami so natrijev metabisulfit, natrijev klorid, dinatrijev edetat in natrijev hidroksid ter voda za injekcije. Posodobljena poglavja modula 3 so naslednja: Učinkovina, Kontrola učinkovine, Specifikacija, Končno zdravilo, Opis in sestava končne snovi, Proizvodnja, Opis proizvodnega postopka in kontrole postopka, Validacija in/ali vrednotenje postopka, Kontrola pomožnih snovi, Kontrola končne snovi, Specifikacije, Analitični postopki, Sistem zapiranja vsebnika in Stabilnost. Šteje se, da je usklajenost vidikov kakovosti tega zdravila sprejemljiva in ustrezno utemeljena.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Podlaga za ta napotitveni postopek je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo ter uskladitev modula 3 na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Za konec je odbor CHMP na podlagi ocene predlogov in odgovorov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter razprav v odboru potrdil usklajeno besedilo informacij o zdravilu in dokumentacije o kakovosti za zdravilo Septanest in povezana imena.

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za uskladitev informacij o zdravilu na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor je upošteval razlike v informacijah o zdravilu, navedene v obvestilu za zdravilo Septanest in povezana imena, za indikacije, odmerjanje, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor je prav tako pregledal vso dokumentacijo, ki jo je v podporo predlagani usklajeni dokumentaciji o kakovosti (modul 3) predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor je presodil, da so usklajene informacije o zdravilu in dokumentacija o kakovosti (modul 3) za zdravilo Septanest in povezana imena sprejemljive,

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Septanest in povezanimi imeni, za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu (glejte Prilogo I).

Posledično je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Septanest in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.