

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι ανάκλησης των αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του **Caustinerf arsenical**, του **Yranicid arsenical** και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους (βλ. Παράρτημα Ι).

Το **Caustinerf arsenical**, το **Yranicid arsenical** και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες τους για τοπική χρήση ενδείκνυνται για την ανώδυνη τοπική αναισθητοποίηση του οδοντικού πολφού. Τα εν λόγω προϊόντα περιέχουν αρσενικόδη ανυδρίτη (τριοξειδίο του αρσενικού), ο οποίος χρησιμοποιείται για τον καυτηριασμό του οδοντικού πολφού.

Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) (**Septodont** και **A.T.O. Zizine**) προέβησαν σε βιβλιογραφική ανασκόπηση από την οποία προέκυψε πιθανή γονιδοτοξικότητα σχετιζόμενη με τη χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού. Παράλληλα, ο ΚΑΚ διενήργησε νέες δοκιμασίες γονιδοτοξικότητας (δοκιμή Ames και δοκιμή μικροπυρήνα *in vitro*) με εκχυλίσματα οδοντικής πάστας **Caustinerf arsenical**. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά μόνο στη δοκιμή μικροπυρήνα *in vitro*.

Βάσει των θετικών αποτελεσμάτων στις δοκιμασίες γονιδοτοξικότητας (κλαστογόνος δράση), οι ΚΑΚ ενημέρωσαν τις αρμόδιες αρχές σχετικά με το ενδεχόμενο σοβαρού αντίκτυπου στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων.

Ο ΚΑΚ προέβη τον Ιούνιο του 2013 στη σύσταση ομάδας εμπειρογνομόνων για τον χαρακτηρισμό των κινδύνων και την περαιτέρω αξιολόγηση της ανάγκης πιθανής τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας των επίμαχων προϊόντων. Η επιτροπή εμπειρογνομόνων έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το εν λόγω προϊόν ήταν αρνητική.

Ως εκ τούτου, οι ΚΑΚ ζήτησαν την επιβολή επείγοντος περιορισμού ασφαλείας (USR) από τις αρμόδιες αρχές οι οποίες ενέκριναν τα προϊόντα, προτείνοντας:

- την ένδειξη για χρήση μόνο ως δεύτερης γραμμής
- την προσθήκη αντένδειξης σε παιδιά, έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες
- την προσθήκη στη σχετική παράγραφο της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) της επισήμανσης ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης δεν μπορεί να αποκλειστεί και ότι υπάρχει κίνδυνος νέκρωσης των περιοδοντικών ιστών.

Υπό το φως των δεδομένων που υποβλήθηκαν σχετικά με τη γονιδοτοξικότητα και τη σύσταση της επιτροπής εμπειρογνομόνων, η εθνική αρμόδια αρχή της Γαλλίας (NCA) έκρινε τις προτεινόμενες από τους ΚΑΚ τροποποιήσεις της ΠΧΠ απαράδεκτες και ακατάλληλες.

Κατά συνέπεια, η NCA παρέπεμψε το ζήτημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), προκειμένου να εκδώσει γνώμη βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας του **Caustinerf arsenical**, του **Yranicid arsenical** και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους για τοπική αναισθησία πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Στις 24 Οκτωβρίου 2013, η CHMP κίνησε διαδικασία παραπομπής για τα τοπικής χρήσης προϊόντα **Caustinerf arsenical**, **Yranicid arsenical** και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους.

Στην αξιολόγησή της η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, καθώς και δεδομένα που είχαν στη διάθεσή τους τα κράτη μέλη.

Προκλινική και κλινική ασφάλεια

Οι ΚΑΚ υπέβαλαν εκτενή ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων που αντλήθηκαν από προκλινικές και κλινικές μελέτες, καθώς και στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Στο πλαίσιο της ανασκόπησης εξετάστηκε ο κίνδυνος γονιδοτοξικότητας, ο κίνδυνος για την ανθρώπινη γονιμότητα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη, καθώς και η καρκινογένεση που προκαλείται από το τριοξειδίο του αρσενικού.

Επίσης, αναλύθηκαν διεξοδικά οι κίνδυνοι κλαστογόνου δράσης ή/και ανευπλοειδίας, καθώς αμφότερες αναγνωρίζονται ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, όταν επηρεάζουν τα σωματικά κύτταρα, και ως παράγοντες κινδύνου τερατογένεσης, εμβρυικής τοξικότητας/αυτόματων αποβολών και διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας, όταν επηρεάζουν τα βλαστικά κύτταρα.

Οι ΚΑΚ διενήργησαν δοκιμές in vitro για τον προσδιορισμό της γονιδοτοξικότητας του προϊόντος Caustinerf arsenical και υπέβαλαν τα αποτελέσματα μιας εκτεταμένης ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε από έναν εμπειρογνώμονα σε θέματα τοξικολογίας, με αντικείμενο την επίδραση των αρσενικούχων ενώσεων στα σωματικά κύτταρα. Δεδομένου, επίσης, ότι δεν διενεργήθηκαν μελέτες της τοξικότητας του Caustinerf arsenical ή του Yranicid arsenical στην αναπαραγωγική ικανότητα των ζώων, οι ΚΑΚ υπέβαλαν μια σύντομη ανασκόπηση δεδομένων από την επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με τις επιπτώσεις του ανόργανου αρσενικού στην αναπαραγωγή.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το τριοξειδίο του αρσενικού:

- είναι γονιδοτοξικό in vitro και in vivo στα τρωκτικά (κλαστογόνος δράσης), γεγονός που αποκλείει τη χρήση ασφαλούς επιπέδου τριοξειδίου του αρσενικού για την επίτευξη δραστικών συγκεντρώσεων,
- είναι καρκινογόνο (ομάδας 1) στον άνθρωπο, σύμφωνα με τη Διεθνή Υπηρεσία για την Έρευνα στον Καρκίνο (IARC),
- έχει επιπτώσεις στα βλαστικά κύτταρα και είναι τοξικό στην αναπαραγωγή ζώων και ανθρώπων.

Η CHMP είναι της άποψης ότι με τη χρήση του Caustinerf arsenical, του Yranicid arsenical και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου, αποβολής του εμβρύου και επίπτωσης στη γονιμότητα, καθώς και ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τους ΚΑΚ δεν αποτρέπουν την επίπτωση στην ανθρώπινη γονιμότητα.

Επιπλέον, κατόπιν εξέτασης του συνόλου του υποστηρικτικού φακέλου της άδειας κυκλοφορίας, ο ΚΑΚ επεσήμανε μια νέα πληροφορία η οποία αφορά το ενδεχόμενο διέλευσης του αρσενικού στη συστηματική κυκλοφορία. Η υποβληθείσα μελέτη έδειξε χαμηλά, πλην όμως μετρήσιμα, συστηματικά επίπεδα αρσενικού μετά από οδοντιατρική χρήση. Ο κίνδυνος καρκινογένεσης οφείλεται στη διέλευση του αρσενικού στην τοπική ή στη συστηματική κυκλοφορία. Η CHMP φρονεί ότι η αναφερθείσα συστηματική έκθεση οξύνει τις αρχικές ανησυχίες για το ενδεχόμενο γονιδοτοξικότητας των προϊόντων.

Η CHMP εξέτασε επίσης την ανασκόπηση των περιστατικών που υπέβαλαν οι ΚΑΚ, η οποία συγκεντρώνει δεδομένα από μια παγκόσμια βάση δεδομένων ασφάλειας, από δημοσιευμένη βιβλιογραφία και δεδομένα που έχουν στη διάθεσή τους τα κράτη μέλη.

Οι ΚΑΚ δεν διενήργησαν πρόσφατα καμία κλινική δοκιμή με το τριοξειδίο του αρσενικού σε μορφή οδοντικής πάστας.

Η CHMP αναγνωρίζει ότι:

- δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής που να εγκρίνουν τη χρήση αρσενικού σε μορφή οδοντικής πάστας,
- έχουν αναφερθεί πολλά περιστατικά οστεονέκρωσης, νέκρωσης των μαλακών ιστών και των δοντιών, οστικών συριγγίων και αποχρωματισμού των ούλων, τα οποία αποτελούν σοβαρές και δύσκολα αντιμετωπίσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ο κίνδυνος νέκρωσης των περιοδοντικών ιστών είναι υψηλός σε σύγκριση με τις άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η δε νέκρωση των περιοδοντικών ιστών με μολυσματικές επιπλοκές παραμένει πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία είναι δύσκολο να θεραπευθεί και να ελεγχθεί, παρά τις συστάσεις που διατυπώνονται στην ΠΧΠ.

Για την περαιτέρω αντιμετώπιση των κινδύνων καρκινογένεσης και νέκρωσης των ιστών και σε απάντηση στα συμπληρωματικά ζητήματα που έθεσε η CHMP, οι ΚΑΚ προτείνουν τα ακόλουθα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου:

- τροποποιήσεις στις πληροφορίες που περιέχονται σχετικά με το προϊόν στις παραγράφους 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 και 5.3 της ΠΧΠ:
 - ο τον περιορισμό της ένδειξης για χρήση μόνο ως τελευταίας γραμμής, ήτοι σε περιπτώσεις μη διαθεσιμότητας ή αδυναμίας χρήσης τεχνικών αναισθησίας στους ασθενείς στην ΕΕ
 - ο την αντένδειξη της χρήσης σε παιδιά, εγκύους και θηλάζουσες γυναίκες
 - ο την ενίσχυση της αναθεωρημένης ένδειξης και των όρων που ισχύουν κατά τόπους, ήτοι έμφραξη της υπό θεραπεία κοιλότητας προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η απευθείας διαρροή του υλικού και η διάχυση του αρσενικού, μείωση της έκθεσης (3 ημέρες αντί για 7), στενή παρακολούθηση και προειδοποίηση για το ενδεχόμενο εμφάνισης πόνου
- την αποστολή κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με τις οδηγίες χρήσης (επιστολή και εκπαιδευτικό υλικό).
- τη διενέργεια μελέτης για τη χρήση του φαρμάκου (DUS) προκειμένου να εξακριβωθεί εάν γίνεται κατανοητή η ένδειξη και η ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια, εάν τα μέτρα ελαχιστοποίησης στην ΠΧΠ οδηγούν στον περιορισμό της ένδειξης και εάν γίνεται προσεκτική χρήση σε διαφορετικούς χρόνους (π.χ. όταν η περιορισμένη ένδειξη εφαρμόζεται 6 ή 18 μήνες μετά την επιβολή της).
- την παρακολούθηση και την ανάλυση των αναφερθέντων περιστατικών, περιλαμβανομένης της διανομής ειδικού ερωτηματολογίου για τη συλλογή στοιχείων σχετικά με την ένδειξη του προϊόντος (χρήση δεύτερης γραμμής), την έμφραξη της κοιλότητας και τη διάρκεια της χρήσης.

Μετά την εξέταση των διαθέσιμων δεδομένων και των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τους ΚΑΚ, η CHMP φρονεί ότι είναι ιδιαίτερος δύσκολο να ελαχιστοποιηθεί ή να αποφευχθεί ο κίνδυνος οστεονέκρωσης, νέκρωσης των μαλακών ιστών και των δοντιών, οστικών συριγγίων και αποχρωματισμού των ούλων. Ακόμη και εάν ληφθούν μέτρα άκρας προφύλαξης, το ενδεχόμενο νεκρωτικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορεί να αποκλειστεί, λόγω των ιδιομορφιών της ανατομίας των δοντιών ή της πιθανότητας τυχαίας έκλυσης του υλικού.

Επιπροσθέτως, η CHMP εκτιμά ότι τα προτεινόμενα μέτρα για τον μετριασμό του κινδύνου νέκρωσης δεν διαφοροποιούνται σε μεγάλο βαθμό από τις ήδη υπάρχουσες συστάσεις και τις γνώσεις σχετικά με τους όρους χρήσης του προϊόντος, η αποτελεσματικότητα των οποίων για τον μετριασμό του κινδύνου που συνδέεται με τα επίμαχα προϊόντα είναι αμφίβολη.

Όσον αφορά την προτεινόμενη μελέτη για τη χρήση του φαρμάκου (DUS), η CHMP κρίνει αντιδεντολογική την έκθεση ασθενών στο τριοξειδίο του αρσενικού, το οποίο, όπως έχει διαπιστωθεί από επιτροπή εμπειρογνομόνων, συνδέεται με κινδύνους γονιδοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγή και καρκινογένεσης.

Τέλος, η CHMP δεν κάνει αποδεκτή τη μείωση της έκθεσης σε 3 από 7 ημέρες, καθώς το ήμισυ των περιπτώσεων περιοδοντικής νέκρωσης κατά τη φάση που έπεται της κυκλοφορίας στην αγορά αναφέρθηκαν εντός 3 ημερών.

Λαμβανομένου υπόψη του εκτιμώμενου οφέλους του προϊόντος και των διαθέσιμων ασφαλέστερων εναλλακτικών επιλογών, η CHMP κρίνει τον κίνδυνο αυτό अपαράδεκτο.

Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος βασίζεται στην προαναφερθείσα μονή, προοπτική, μη συγκριτική μελέτη μικρού μεγέθους που διενεργήθηκε το 1969, από την οποία προέκυψε αποτελεσματικότητα 88% στην ανώδυνη αναισθητοποίηση του πολφού υπό βέλτιστες συνθήκες χρήσης.

Η CHMP επισημαίνει ότι:

- η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλή ακόμη και στην περίπτωση που δεν ήταν εφικτή η απευθείας επαφή του προϊόντος με τον πολφό,
- ως ανεπιθύμητη ενέργεια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη επίδρασης .

Ο σχεδιασμός της μελέτης και ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων δεν επιτρέπουν την αξιόπιστη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και, κατ' επέκταση, τη σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία. Συν τοις άλλοις, σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση της ασφάλειας, η CHMP επεσήμανε ότι αυτή η μικρής διάρκειας μελέτη δεν επιβεβαιώνει την απουσία διαρροής του αρσενικού, κοκκιωμάτων ή μείωσης της οστικής πυκνότητας.

Τέλος, η CHMP τόνισε ότι καμία εθνική, ευρωπαϊκή ή διεθνής κατευθυντήρια γραμμή δεν εγκρίνει τη χρήση της οδοντικής πάστας αρσενικού στην κλινική πρακτική, και ότι ενδέχεται να διατίθενται εναλλακτικές τεχνικές (όπως διάφορες μορφές τοπικής/περιφερικής αναισθησίας, γενική αναισθησία, αέρια χορηγούμενα δι' εισπνοής).

Γενικό συμπέρασμα

Κατόπιν εξέτασης όλων των διαθέσιμων δεδομένων από τις προκλινικές και κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη μετεγκριτική εμπειρία όσον αφορά το Caustinerf arsenical, το Yranicid arsenical και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους για τοπική αναισθησία, τα οποία υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ τόσο γραπτώς όσο και στο πλαίσιο προφορικής εξήγησης, η επιτροπή έκρινε ότι η τοπική χρήση του Caustinerf arsenical, του Yranicid arsenical και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους συνδέεται με κινδύνους καρκινογένεσης και σοβαρές νεκρωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενίοτε με επακόλουθες βλάβες.

Η επιτροπή έκρινε ότι το ενδεχόμενο γονιδοτοξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγή που συνδέεται με τη συστηματική έκθεση στο τριοξειδίο του αρσενικού, σε συνδυασμό με την έλλειψη γνώσεων σχετικά με τον βαθμό της συστηματικής έκθεσης που συνεπάγεται η οδοντική χρήση του τριοξειδίου του αρσενικού, είναι απαράδεκτο. Επιπλέον, η επιτροπή φρονεί ότι ο κίνδυνος νέκρωσης των ιστών δεν μπορεί να αποκλειστεί, ακόμη και εάν ληφθούν μέτρα προφύλαξης κατά την οδοντιατρική πρακτική και τηρηθούν οι προτεινόμενες στην ΠΧΠ συστάσεις.

Κατά τις διαβουλεύσεις εξετάστηκαν τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ, όπως οι τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος (περιορισμός της χρήσης, προσθήκη αντενδείξεων για τη χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό και τη χρήση κατά την κύηση και τη γαλουχία), το υλικό επικοινωνίας και η διενέργεια μελέτης ασφάλειας μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Η CHMP είναι της γνώμης ότι τα συγκεκριμένα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ δεν είναι επαρκή για τη μείωση των κινδύνων που συνδέονται με τα προϊόντα.

Από την εξέταση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα (περιλαμβανομένων των δεδομένων που κατέστησαν διαθέσιμα μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας) προέκυψε περιορισμένη αποτελεσματικότητα του Caustinerf arsenical, του Yranicid arsenical και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους για τοπική χρήση στην εγκεκριμένη ένδειξη, γεγονός το οποίο δεν υποδεικνύει όφελος για τους ασθενείς, δεδομένης ιδίως της εξέλιξης των θεραπευτικών στρατηγικών, χάρη στη βελτίωση των γνώσεων και των τεχνικών αναλγησίας και αναισθητοποίησης του πολφού και στη διαθεσιμότητα ασφαλέστερων επιλογών.

Οι ΚΑΚ επιβεβαίωσαν ότι έχουν υποβάλει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και ότι δεν είναι σε θέση να παράσχουν περαιτέρω δεδομένα για την τεκμηρίωση του κλινικού οφέλους του Caustinerf arsenical, του Yranicid arsenical και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους για τοπική αναισθησία. Η CHMP έλαβε υπόψη τη θέση του ΚΑΚ.

Τέλος, η CHMP επεσήμανε ότι, βάσει της τρέχουσας διεθνούς ομοφωνίας ως προς το ότι υπάρχουν «επαρκείς ενδείξεις καρκινογένεσης στους ανθρώπους με το τριοξειδίο του αρσενικού», σε συνδυασμό με την αυστηρή μείωση του μέγιστου ορίου συγκέντρωσης του τριοξειδίου του αρσενικού στο πόσιμο νερό, η συμπερίληψή του στις θεραπευτικές επιλογές στερείται πλέον κάθε ερείσματος.

Κατά συνέπεια, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Caustinerf arsenical, του Yranicid arsenical και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους για τοπική χρήση στην ένδειξη «*ανώδυνη τοπική αναισθητοποίηση του οδοντικού πολφού*» δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα Ι.

Σχέση οφέλους—κινδύνου

Η CHMP έκρινε ότι το Caustinerf arsenical, το Caustinerf arsenical και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες τους για τοπική αναισθησία συνδέονται με δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης και νέκρωσης των ιστών, καθώς και ότι η αποτελεσματικότητά τους στην εγκεκριμένη ένδειξη είναι περιορισμένη.

Η CHMP εξέτασε τις αλλαγές στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, οι οποίες προτάθηκαν από τους ΚΑΚ για τον μετριασμό αυτών των κινδύνων, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα συγκεκριμένα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν επαρκούν για τη μείωση του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικά αποδεκτό επίπεδο.

Ως εκ τούτου, η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τριοξειδίο του αρσενικού δεν είναι θετική.

Λόγοι ανάκλησης των αδειών κυκλοφορίας του Caustinerf arsenical, του Yranicid arsenical και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους για τοπική αναισθησία

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για το Caustinerf arsenical, το Caustinerf arsenical και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους για τοπική αναισθησία (βλ. Παράρτημα Ι).
- Η CHMP εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για το Caustinerf arsenical, το Caustinerf arsenical και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους για τοπική αναισθησία σε σχέση με τη γονιδοτοξικότητά τους και τον κίνδυνο καρκινογένεσης. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν απαντήσεις των ΚΑΚ, δεδομένα που είχαν στη διάθεσή τους τα κράτη μέλη, και δημοσιευμένη βιβλιογραφία η οποία κατέστη διαθέσιμη μετά τη χορήγηση των αρχικών αδειών κυκλοφορίας.
- Η CHMP εξέτασε τη γονιδοτοξικότητα του τριοξειδίου του αρσενικού και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση του συνδέεται με δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως νέκρωση ιστών με πιθανές επακόλουθες βλάβες.
- Σύμφωνα με την εκτίμηση της CHMP, τα επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τους ΚΑΚ δεν είναι επαρκή για τη μείωση του κινδύνου καρκινογένεσης και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικά αποδεκτό επίπεδο.
- Η CHMP έκρινε περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας, περιλαμβανομένων των δεδομένων που κατέστησαν διαθέσιμα μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας, για το Caustinerf arsenical, το Caustinerf arsenical και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους για τοπική χρήση στην εγκεκριμένη ένδειξη.
- Η CHMP έλαβε υπόψη τη θέση του ΚΑΚ ότι υποβλήθηκαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και ότι δεν υπάρχει δυνατότητα υποβολής πρόσθετων δεδομένων για την απόδειξη του κλινικού οφέλους του Caustinerf arsenical, του Caustinerf arsenical και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους για τοπική χρήση στην ανώδυνη τοπική αναισθητοποίηση του οδοντικού πολφού.
- Επομένως, λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης και νέκρωσης των ιστών που συνδέεται με τη χρήση του Caustinerf

arsenical, του Caustinerf arsenical και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους για τοπική χρήση στην ανώδυνη τοπική αναισθητοποίηση του οδοντικού πολφού είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με τα περιορισμένα οφέλη.

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Caustinerf arsenical, του Caustinerf arsenical και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους για τοπική χρήση στην ανώδυνη τοπική αναισθητοποίηση του οδοντικού πολφού δεν είναι θετική.

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με το άρθρο 32 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγείται την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο παράρτημα I σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK.