

## **Liite II**

### **Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle**

## Tieteelliset johtopäätökset

### Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee paikallisesti käytettäviä valmisteita nimeltä Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ja muita kaupunimiä (ks. liite I)

Paikallisesti käytettävät valmisteet Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muut kaupunimet on tarkoitettu hammasytimen kivuttomaan paikalliseen kuolettamiseen. Nämä valmisteet sisältävät arseenianhydridiä (arseenitrioksidia), jota käytetään hammasytimen kauterisaatioon.

Myyntiluvan haltijat (Septodont ja A.T.O. Zizine) laativat kirjallisuuskatsauksen, joka paljasti arseenitrioksidin käyttöön liittyvän genotoksisuuden riskin. Vastaavasti myyntiluvan haltija teki uusia genotoksisuusmäärytyksiä (Ames-testin ja *in vitro* -mikrotumatestin), jotka koskivat Caustinerf arsenical -dentaalipastaa. Ainoastaan *in vitro* -mikrotumatestin tulokset olivat positiivisia.

Positiivisten genotoksisuustulosten (klastogeenisuuden) vuoksi myyntiluvan haltijat ilmoittivat toimivaltaisille viranomaisille mahdollisesta vakavasta vaikutuksesta valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen.

Myyntiluvan haltija perusti kesäkuussa 2013 asiantuntijapaneelin selventämään riskejä ja arvioimaan tarvetta muuttaa kyseisen valmisteiden myyntilupia. Asiantuntijapaneeli katsoi, että valmisteiden hyöty-riskisuhde on kielteinen.

Myyntiluvan haltijat hakivat kiireellistä turvallisuuteen liittyvää rajoitusta (USR) niiden jäsenvaltioiden kansallisilta toimivaltaisilta viranomaisilta niissä maissa, joissa valmisteet on hyväksytty, ja ehdottivat seuraavia toimia:

- käyttöaiheen rajoittamista toissijaiseksi käytöksi
- valmisteiden määrittämistä vasta-aiheiseksi lapsille sekä raskaana oleville ja imettäville naisille
- valmisteyhteenvedon asianmukaiseen kohtaan lisättävää huomautusta siitä, että karsinogeenisuutta ei voida sulkea pois ja että parodontaalikudoksen kuolion riski on olemassa.

Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen katsoi, että myyntiluvan haltijoiden ehdottamat muutokset valmisteyhteenvedoon eivät olleet hyväksyttäviä tai riittäviä, kun huomioidaan toimitetut genotoksisuustiedot ja asiantuntijapaneelin suositus.

Siksi Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen siirsi asian lääkevalmistekomitealle ja pyysi komiteaa antamaan direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausunnon siitä, tulisiko paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muiden kaupunimien myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Lääkevalmistekomitea aloitti 24. lokakuuta 2013 lausuntopyyntömenettelyn, joka koski paikallisesti käytettäviä valmisteita Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muita kaupunimiä.

Lääkevalmistekomitea huomioi arvioinnissaan kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot, julkaistun kirjallisuuden sekä jäsenvaltioissa käytettävissä olevat tiedot.

### Prekliininen ja kliininen turvallisuus

Myyntiluvan haltijat toimittivat kattavan katsauksen kaikista prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta saaduista tiedoista. Arseenitrioksidin aiheuttamaa riskiä, joka liittyy esimerkiksi ihmisen hedelmällisyyteen, sikiön kehitykseen ja karsinogeenisuuteen, arvioitiin.

Klastinogeenisuuden ja/tai aneugeenisuuden riskiä analysoitiin yksityiskohtaisesti, sillä ne on tunnistettu syövän riskitekijöiksi, kun ne vaikuttavat somaattisiin soluihin, ja teratogeenisuuden, alkiotoksisuuden/keskenmenon ja miesten hedelmällisyyden heikkenemisen riskitekijöiksi, kun ne vaikuttavat itusoluihin.

Myyntiluvan haltijat arvioivat Caustinerf arsenical -valmisteen genotoksisuutta *in vitro* -testeillä ja toimittivat tulokset toksikologian asiantuntijan kattavasta arvioinnista, joka koski arseeniyhdisteiden vaikutusta somaattisiin soluihin. Koska eläimillä ei ole tehty Caustinerf arsenical- tai Yranicid arsenical -valmistetta koskevia lisääntymistoksisuustutkimuksia, myyntiluvan haltijat toimittivat lyhyen katsauksen tieteellisestä kirjallisuudesta, joka käsittelee epäorgaanisen arseenin vaikutuksia lisääntymiseen.

Lääkevalmistekomitean arseenitrioksidia koskeva yhteenveto on seuraava:

- se on genotoksinen (klastogeeninen) jyrksijöillä *in vitro* ja *in vivo*, joten arseenitrioksidia ei voi vaikuttavina pitoisuuksina käyttää turvallisesti
- kansainvälinen syöväntutkimuskeskus (IARC) on luokitellut sen karsinogeeniseksi ihmisille (ryhmä 1)
- se vaikuttaa itusoluihin ja on lisääntymismyrkyllinen eläimille ja ihmisille.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että Caustinerf arsenical- ja Yranicid arsenical -valmisteeseen sekä muihin lääkevalmisteesiin liittyvää syövän, sikiön varhaisen kuoleman ja hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten riskiä ei voida sulkea pois ja että myyntiluvan haltijoiden ehdottamalla riskinminimointitoimilla ei voida ehkäistä ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta.

Arvioituaan myyntilupaa tukevan aineiston kokonaisuudessaan myyntiluvan haltija toi esiin myös uusia tietoja, joiden mukaan arseenin leviämistä elimistöön ei voida sulkea pois. Toimitetussa tutkimuksessa osoitettiin, että arseenin systeeminen pitoisuus oli alhainen mutta mitattavissa paikallisen käytön jälkeen. Arseenin paikallinen tai systeeminen leviäminen aiheuttaa karsinogeenisuuden riskin. Lääkevalmistekomitea katsoo, että ilmoitettu systeeminen altistus korostaa aiempaa huolenaihetta valmisteiden mahdollisesta genotoksisuudesta.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli myös myyntiluvan haltijoiden toimittamaa ilmoitettujen tapausten katsausta, johon on koottu maailmanlaajuisen turvallisuustietokannan turvallisuustiedot, sekä julkaistua kirjallisuutta ja jäsenvaltioissa käytettävissä olevia tietoja. Myyntiluvan haltijat eivät ole viime aikoina tehneet kliinisiä tutkimuksia, jotka koskevat dentaalipastan sisältämää arseenitrioksidia. Lääkevalmistekomitea totesi seuraavaa:

- missään kliinistä käytäntöä koskevissa ohjeissa ei puolleta arseenia sisältävän dentaalipastan käyttöä
- ilmoituksia on tehty useista osteonekroosiin, pehmytkudos- ja hammaskuolioon, luufisteliin ja ienten värjäytymiseen liittyvistä tapauksista, joita pidetään vakavina haittavaikutuksina ja hyvin monimutkaisina hoitaa
- parodontaalikudoksen kuolion riski on suuri verrattuna muihin vakaviin haittatapahtumiin, ja se on tulehduskomplikaatioihin yhdistettynä hyvin vakava tunnettu haittatapahtuma, jota on vaikea hoitaa ja kontrolloida valmisteyhteenvedon suosituksista huolimatta.

Myyntiluvan haltijat ehdottavat karsinogeenisuuden ja kudoksen kuolion riskin vuoksi sekä lääkevalmistekomitean ilmoittamien ratkaisemattomien huolenaiheiden vuoksi seuraavia riskinminimointitoimia:

- muutokset tuotetietoihin valmisteyhteenvedon kohdissa 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 ja 5.3:

- käyttöaiheen rajoittaminen viimesijaiseksi vaihtoehdoksi, kun anestesiatiiknikoita ei ole saatavilla tai niitä ei voida käyttää EU:ssa asuvilla potilailla
  - valmistajien määrittäminen vasta-aiheisiksi lapsille sekä raskaana oleville ja imettäville naisille
  - muutetun käyttöaiheen ja paikallisten olosuhteiden valvonta, hoidetun ontelon tiivistäminen, jotta materiaalin suora vuoto ja arseenin diffuusio voidaan estää, altistuksen lyhentäminen (kolme vuorokautta seitsemän sijaan) sekä tiivis seuranta ja varoitus kivusta
- terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu tiedotus käyttöohjeista (terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen ja koulutusmateriaalien avulla)
  - lääkkeidenkäyttötutkimus, jonka avulla vahvistetaan, että terveydenhuollon ammattilaiset ovat ymmärtäneet käyttöaiheen, turvallisuuteen liittyvän huolenaiheen, valmisteyhteenvedossa mainitut riskinminimointitoimet, jotka liittyvät käyttöaiheen rajoittamiseen, ja uuden varoituksen, joka liittyy valmisteen käyttöön eri aikoina (esim. rajoitetun käyttöaiheen käyttöönottoaiheessa ja 6 tai 18 kuukautta käyttöönoton jälkeen)
  - ilmoitettujen tapausten seuranta ja analysointi mukaan lukien täsmällinen kyselykaavake, jolla kerätään näyttöä valmisteen käyttöaiheesta (käytöstä toissijaisena hoitona), ontelon tiivistämisestä ja valmisteen käytön kestosta.

Tarkasteltuaan saatavilla olevia tietoja ja myyntiluvan haltijoiden ehdottamia riskinminimointitoimia lääkevalmistekomitea katsoo, että osteonekroosin, pehmytkudos- ja hammaskuolion, luufistelien ja ienten värjäytymisen riskiä on erittäin vaikea minimoida tai ehkäistä. Nekroottisia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois edes parhaita käytäntöjä noudatettaessa hampaiden anatomian ja tahattomien roiskeiden riskin vuoksi.

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoo, että nekroosiriskin pienentämiseksi ehdotetut toimet eivät poikkea juurikaan nykyisistä suosituksista eivätkä myöskään valmisteen käyttöolosuhteita koskevasta yleisestä tiedosta ja että nykyiset toimet eivät pienennä näihin valmisteisiin liittyvää riskiä.

Lääkevalmistekomitean näkemys ehdotetusta lääkkeidenkäyttötutkimuksesta on, että ei olisi eettisesti hyväksyttävää altistaa potilaita arseenitrioksidille, kun asiantuntijapaneeli katsoo, että käytön on osoitettu aiheuttavan genotoksisia, lisääntymismyrkyllisiä ja karsinogeenisiä riskejä.

Lääkevalmistekomitea ei pidä altistumisen lyhentämistä seitsemästä päivästä kolmeen päivään hyväksyttävänä, sillä puolet markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuista parodontaalikudoksen kuoliotapauksista ilmeni kolmen vuorokauden kuluessa.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että tämä riski ei ole hyväksyttävä, kun huomioidaan valmisteen arvioitu hyöty sekä se, että turvallisempia vaihtoehtoja on olemassa.

## **Teho**

Valmisteen teho perustuu edellä mainittuun yksittäiseen, pieneen prospektiiviseen ei-vertailevaan tutkimukseen, joka tehtiin vuonna 1969 ja jossa tehoksi hammasytimen kivuttomassa kuolettamisessa arvioitiin 88 prosenttia parhaissa mahdollisissa käyttöolosuhteissa.

Lääkevalmistekomitea totesi seuraavaa:

- teho oli suuri myös silloin, kun valmistetta ei voitu levittää suoraan kosketukseen hammasytimen kanssa
- useissa haittavaikutuksissa on ilmoitettu tehon puutteesta.

Tutkimusasetelman ja pienen potilasmäärän vuoksi tehoa ei voitu arvioida luotettavasti tai verrata nykyiseen vakiohoitoon. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi turvallisuuden arviointiin liittyen, että tämä lyhyt tutkimus ei vahvista sitä, että arseenivuotoa, granuloomia tai luuntiheyden vähenemistä ei esiinny.

Lääkevalmistekomitea totesi, että missään kansallisissa, eurooppalaisissa tai kansainvälisissä ohjeissa ei puolleta arseenia sisältävän dentaalipastan käyttöä kliinisessä käytännössä. Vaihtoehtoisia menetelmiä (kuten useantyyppisiä paikallisia tai alueellisia anestesia-tekniikoita, nukutus ja hengitettävä kaasua) saattaa olla käytettävissä.

## **Johtopäätökset**

Arvioituaan kaikki myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti ja suullisessa selvityksessä antamat prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta saadut tiedot paikallisesti käytettävistä valmisteista Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muista kauppanimistä lääkevalmistekomitea katsoi, että paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muiden kauppanimien käyttöön liittyy karsonigeenisuuden ja vakavien nekroottisten haittavaikutusten riski, joihin saattaa joskus liittyä jälkiseurauksia.

Lääkevalmistekomitea ei pitänyt hyväksyttävänä sitä, että systeeminen altistus arseenitrioksidille voi aiheuttaa genotoksisia, karsinogeenisiä ja lisääntymismyrkyllisiä vaikutuksia ja että arseenitrioksidia sisältävän dentaalipastan käytön aiheuttaman systeemisen altistuksen laajuudesta ei ole riittävästi tietoa. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoo, että kuduskuolion riskiä ei voida sulkea pois edes silloin, kun hammashoidossa noudatetaan huolellisuutta ja ehdotettuja valmisteyhteenvedon suosituksia noudatetaan.

Myyntiluvan haltijan ehdottamia riskinminimointitoimia, kuten tuotetietojen muutoksia (käytön rajoittamista sekä valmisteen määrittämistä vasta-aiheiseksi lapsille sekä raskaana oleville ja imettäville naisille), tiedotusmateriaalia ja myyntiluvan myöntämisen jälkeistä turvallisuustutkimusta (PASS), käsiteltiin keskusteluissa. Lääkevalmistekomitea katsoo, että nämä riskinminimointitoimet eivät vähennä valmisteisiin liittyviä riskejä riittävästi.

Käytettävissä olevien tehokkuustietojen (alkuperäisen myyntiluvan jälkeen saadut tiedot mukaan lukien) tarkastelu osoitti, että paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muiden kauppanimien teho on rajallinen hyväksytyssä käyttöaiheessa. Niinpä hyötyä potilaille ei ole osoitettu varsinkaan nykyisissä hoitostrategioissa, kun tieto hammasytimen kuolettamisesta on lisääntynyt, kivunlievitysmenetelmät ovat parantuneet merkittävästi ja kun turvallisempia vaihtoehtoja on saatavilla.

Myyntiluvan haltijat vahvistivat, että kaikki käytettävissä olevat tiedot oli toimitettu ja että ne eivät pysty toimittamaan lisätietoja, jotka osoittaisivat paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muiden kauppanimien kliinisen hyödyn paikallisuudutuksessa. Lääkevalmistekomitea huomioi myyntiluvan haltijoiden kannan.

Lääkevalmistekomitea totesi, että arseenitrioksidin käyttöä hoitotarkoituksiin ei enää tueta, koska nykyään vallitsee kansainvälinen yhteisymmärrys siitä, että arseenitrioksidin karsinogeenisuudesta ihmisille on riittävästi näyttöä, ja koska arseenitrioksidin esiintymistä juomavedessä on rajoitettu tiukasti.

Niinpä lääkevalmistekomitea katsoi, että paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muiden kauppanimien, joiden käyttöaihe on "hammasytimen kivuton paikallinen kuolettaminen", hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen.

Lääkevalmistekomitea suositteli, että liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.

### **Hyöty-riskisuhde**

Lääkevalmistekomitea katsoi, että paikallisesti käytettäviin valmisteisiin Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muihin kauppanimiin liittyy karsinogeenisuuden ja kuduskuolion riski ja että näiden valmisteiden teho on rajallinen hyväksytyssä käyttöaiheessa.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli myyntiluvan haltijoiden valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen ehdottamia muutoksia, joiden tarkoituksena oli pienentää näitä riskejä, ja totesi, että kyseiset riskinminimointitoimet eivät laske vakavien haittavaikutusten riskiä kliinisesti hyväksyttävälle tasolle.

Siksi lääkevalmistekomitea päätti, että arseenitrioksidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

### **Perusteet paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muiden kauppanimien myyntilupien peruuttamiselle**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski paikallisesti käytettäviä valmisteita Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muita kauppanimiä (ks. liite I).
- Lääkevalmistekomitea huomioi kaikki paikallisesti käytettävistä valmisteista Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muista kauppanimistä saatavissa olevat tiedot genotoksisuuden ja karsinogeenisuuden riskin kannalta. Tietoihin sisältyivät alkuperäisten myyntilupien myöntämisen jälkeen saadut myyntiluvan haltijoiden vastaukset, jäsenvaltioissa saatavissa olevat tiedot ja julkaistu kirjallisuus.
- Lääkevalmistekomitea arvioi arseenitrioksidin genotoksisuutta ja sitä, että sen käyttöön saattaa liittyä karsinogeenisuutta ja vakavia haittavaikutuksia, kuten kuduskuolio, jotka toisinaan aiheuttavat jälkiseurauksia.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijoiden ehdottamat uudet riskinminimointitoimet eivät laske karsinogeenisuuden ja vakavien haittavaikutusten riskiä kliinisesti hyväksyttävälle tasolle.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä oli vähän tietoa paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muiden kauppanimien tehokkuudesta hyväksytyssä käyttöaiheessa, alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut tiedot mukaan lukien.
- Lääkevalmistekomitea otti huomioon myyntiluvan haltijan kannan siitä, että kaikki saatavissa olevat tiedot oli toimitettu ja että ei ollut mahdollista toimittaa lisätietoja, jotka osoittaisivat paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muiden kauppanimien kliinisen tehon hammasytimen kivuttomassa kuolettamisessa.
- Lääkevalmistekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että paikallisesti käytettäviin valmisteisiin Caustinerf arsenical ja Yranicid arsenical sekä muihin kauppanimiin liittyvä karsinogeenisuuden ja kuduskuolion riski on suurempi kuin niiden rajallinen hyöty.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että paikallisesti käytettävien valmisteiden Caustinerf arsenical ja

Yranicid arsenical sekä muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 32 artiklan nojalla, että kaikkien liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla.