

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības atsaukšanai**

## Zinātniskie secinājumi

### ***Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāļu lokālai lietošanai zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)**

*Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāles lokālai lietošanai ir indicētas nesāpīgai lokālai pulpas devitalizācijai. Šie produkti satur arsēna anhidrītu (arsēna trioksīds), ko izmanto pulpas kauterizācijai (zoba pulpas nekrozei).

Reģistrācijas apliecības īpašnieki veica literatūras apskatu (*Septodont* un *A.T.O. Zizine*), kurā atklājās ar arsēna trioksīda lietošanu saistīta iespējama genotoksicitāte. Vienlaikus reģistrācijas apliecību īpašnieki ar *Caustinerf arsenical* pastas ekstraktu veica jaunus genotoksicitātes testus (Ames testu un *in vitro* mikrokodola testu), un rezultāti bija pozitīvi tikai ar *in vitro* mikrokodolu testu.

Pamatojoties uz šiem pozitīvajiem genotoksicitātes rezultātiem (klastogenitāte), reģistrācijas apliecību īpašnieki informēja valstu kompetentās iestādes par šo zāļu iespējamo nopietno ietekmi uz ieguvumu un riska attiecību.

2013. gada jūnijā reģistrācijas apliecības īpašnieki izveidoja ekspertu grupu, lai raksturotu attiecīgo zāļu riskus un šiem iesaistītajiem produktiem turpinātu izvērtēt nepieciešamību veikt iespējamās izmaiņas reģistrācijas apliecībā. Ekspertu grupa nolēma, ka zāļu ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

Tāpēc reģistrācijas apliecību īpašnieki lūdza valstu kompetentajām iestādēm, kurās zāles ir reģistrētas, piemērot steidzamus drošības ierobežojumus, ierosinot:

- ierobežot indikācijas līdz otrās kārtas terapijai;
- ieviest kontraindikāciju bērniem, grūtniecēm un sievietēm, kuras baro ar krūti;
- norādīt attiecīgā zāļu apraksta sadaļā, ka nevar izslēgt kancerogenitātes risku un ka ir periodontālo audu nekrozes risks;

Francijas nacionālā kompetentā iestāde uzskatīja, ka, ņemot vērā genotoksicitātes datus un ekspertu grupas ieteikumus, reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinātās izmaiņas zāļu aprakstā nav ne pieņemamas, ne piemērojamas.

Tāpēc Francijas nacionālā kompetentā iestāde saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu vērsās ar jautājumu CHMP, sniegt atzinumu vai reģistrācijas apliecības *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zālēm lokālai lietošanai ir jā saglabā, jāizmaina, jāaptur vai jāatsauc.

2013. gada 24. oktobrī CHMP sāka *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāļu lokālai lietošanai pārskatīšanas procedūru.

Šajā novērtējumā CHMP ņēma vērā visus pieejamos datus, ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki, kā arī dalībvalstīs pieejamos publicētos literatūras datus.

### **Preklīniskais un klīniskais drošums**

Reģistrācijas apliecības īpašnieki veica plašu pārbaudi visiem pieejamajiem datiem no preklīniskiem pētījumiem, klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes. Tika izskatīts genotoksicitātes risks, tostarp cilvēka auglības, augļa attīstības un kancerogenitātes risks, ko izraisa arsēna trioksīds.

Tika veikta klastogenitātes un/vai mutagenitātes, ko atzīst par vēža riska faktoriem, kad tās ietekmē somatiskās šūnas, un teratogenitātes, embriotoksicitātes/spontānu abortu un pavājinātas vīriešu auglības, kad tiek ietekmētas dzimumšūnas, detalizēta analīze.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki veica *in vitro* testus, lai novērtētu zāļu *Caustinerf arsenical* genotoksicitāti, un sniedza plašu pārskatu par arsēna savienojumu ietekmes uz somatiskām šūnām

rezultātiem, ko veica toksikoloģijas eksperts. Kaut arī ar *Caustinerf arsenical* vai *Yranicid arsenical* netika veikti reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi dzīvniekiem, reģistrācijas apliecību īpašnieki sniedza īsu pārskatu par zinātniskajā literatūrā pieejamajiem datiem attiecībā uz neorganiskā arsēna ietekmi uz reproduktīvām funkcijām.

CHMP secināja, ka arsēna trioksīds:

- ir genotoksisks *in vitro* un *in vivo* grauzējiem (klastogenitāte), kas neļautu arsēna trioksīda lietošanai drošā līmenī sasniegt iedarbīgas koncentrācijas;
- ir kancerogēns cilvēkiem, kā norāda Starptautiskā Vēža pētījumu aģentūra (IARC) (1. grupa);
- ietekmē dzimumšūnas un ir toksisks uz reproduktīvo sistēmu dzīvniekiem un cilvēkiem.

CHMP uzskata, ka nevar izslēgt vispārējo vēža, augļa agra zaudējuma un ietekmes uz fertilitāti risku, kas saistīts ar *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citām zālēm, un riska mazināšanas pasākumi, kurus ierosināja reģistrācijas apliecības īpašnieks neļaus izvairīties no ietekmes uz fertilitāti cilvēkiem.

Turklāt pēc visas reģistrācijas apliecības atbalstošās dokumentācijas pārskatīšanas reģistrācijas apliecību īpašnieki sniedza jaunu informāciju par to, ka pēc lietošanas zobārstniecībā, nevar izslēgt arsēna sistēmisko ietekmi. Iesniegtais pētījums pierādīja nelielu, bet izmērāmu arsēna sistēmisko līmeni pēc lietošanas zobārstniecībā. Ir konstatēts arsēna lokālas vai sistēmiskas iedarbības kancerogenitātes risks. CHMP uzskata, ka ziņotā sistēmiskā iedarbība pastiprina iepriekšējās bažas par zāļu iespējamo genotoksicitāti.

CHMP ņēma vērā arī reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto ziņoto gadījumu pārskatu, kas apkopo datus par drošumu no vispasaules drošuma datu bāzes, kā arī publiskotos literatūras datus un datus, kas pieejami dalībvalstīs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki pēdējā laikā nav veikuši nevienu klīnisko pētījumu ar zobārstniecībā lietojamo arsēna trioksīda pastu.

CHMP apliecina, ka:

- nav klīniskās prakses vadlīnijas, kas atbalsta arsēna pastas lietošanu zobārstniecībā;
- ir ziņots par daudziem gadījumiem saistībā ar osteonekrozi, mīksto audu un zobu nekrozi, kaulu fistulu un smaganu krāsas izmaiņām, kurus uzskata par nopietniem nevēlamiem notikumiem, kuru vadīšana ir ļoti sarežģīta;
- periodontālo audu nekrožu risks, salīdzinot ar citiem nopietniem nelabvēlīgiem notikumiem, ir augsts, un periodontālo audu nekroze kopā ar infekciozām komplikācijām joprojām ir zināma ļoti nopietna blakusparādība, kuru, neraugoties uz rekomendācijām zāļu aprakstā, ir grūti ārstēt un kontrolēt.

Lai turpmāk novērstu kancerogenitātes un audu nekrozes riskus un atbildētu uz vēl neatrisinātajiem jautājumiem, kurus izteica CHMP, reģistrācijas apliecību īpašnieki ierosināja šādus papildu riska mazināšanas pasākumus:

- produkta informācijas grozījumus zāļu apraksta 4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.6., 4.8. un 5.3. sadaļā:
  - ierobežot indikāciju līdz pēdējās kārtas lietošanai t. i. situācijās, kad citas anestēzijas metodes nav pieejamas, vai ES dalībvalstīs nav iespējama to lietošana pacientiem;
  - kontrindicēt zāļu lietošanu bērniem, grūtniecēm un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti;
  - pastiprināt pārstrādātās indikācijas un vietējos nosacījumus, ārstētā dobuma noslēgšanai, lai samazinātu tiešu materiāla uzsūkšanos un arsēna difūziju, lietošanas laika samazināšanu (trīs dienas septiņu dienu vietā), rūpīgu novērošanu un brīdinājumu par sāpju rašanos;

- saziņa ar veselības aprūpes speciālistiem attiecībā uz lietošanas instrukcijām (izmantojot vēstules veselības aprūpes speciālistiem un izplatot izglītojošos materiālus);
- zāļu izmantošanas pētījumu (*DUS*) lai pārbaudītu izpratni par indikāciju un bažām par drošumu, riska mazināšanas pasākumus zāļu aprakstā saistībā indikācijas ierobežošanu, jaunu brīdinājumu attiecībā uz zāļu lietošanu atšķirīgos laikos (piemēram, tad, kad ir ieviesta ierobežotā indikācija/sešus mēnešus pēc ieviešanas/18 mēnešus pēc ieviešanas);
- ziņoto gadījumu uzraudzību un analīzi, tostarp specifisku aptauju, lai iegūtu pierādījumus par produkta indikāciju (lietots kā sekundārs nodoms), dobuma noslēgšanu un lietošanas ilgumu;

Pēc pieejamo datu apsvēršanas un riska mazināšanas plāna, ko ierosināja lietošanas apliecību īpašnieki, *CHMP* uzskata, ka osteonekrozes, mīksto audu un zoba nekrozes, kaula fistulas un smaganu krāsas izmaiņu risku ir ļoti grūti samazināt vai novērst. Pat paraugprakses gadījumā nevar izslēgt nekrotiskas blakusparādības specifiskas zoba anatomijas vai pastas nejaušas izlīšanas dēļ.

Turklāt *CHMP* uzskata, ka ierosinātie pasākumi nekrozes riska mazināšanai nav tik atšķirīgi no pašreizējām rekomendācijām un vispārējām zināšanām par zāļu lietošanas nosacījumiem, un šo pašreizējo pasākumu iedarbīgums nesamazina ar šiem produktiem saistīto risku.

Attiecībā uz ierosināto zāļu izmantošanas pētījumu *CHMP* uzskata, ka nebūtu ētiski pieņemami pakļaut pacientus arsēna trioksīda iedarbībai, par kuru ekspertu grupa secināja, ka ir pierādīti genotoksitātes, toksiskas iedarbības uz reproduktīvo sistēmu un kancerogēnie riski.

Ņemot vērā lietošanas ilguma samazināšanu no septiņām līdz trīs dienām, *CHMP* neuzskata šos pasākumus par pieņemamiem, jo puse pēcreģistrācijas periodā ziņoto gadījumu par periodontālo audu nekrozi notika pirmo trīs dienu laikā.

*CHMP* uzskata, ka ņemot vērā zāļu aprēķināto ieguvumu un esošās drošākās alternatīvas, risks ir nepieņemams.

## **Iedarbīgums**

Zāļu iedarbīgumu pamato iepriekš minētais mazais perspektīvais nesalīdzinošais pētījums, kas veikts 1969. gadā, kurā paredzēja, ka iedarbīgums nesāpīgā pulpas devitalizācijā optimālos lietošanas apstākļos būs 88 %.

*CHMP* ņēma vērā, ka:

- iedarbīgums bija augsts arī gadījumos, kad nebija iespējams zāles ievietot tā, lai būtu tiešs kontakts ar pulpu;
- daudzi blakusparādību ziņojumi parādīja, ka zāles nav iedarbīgas.

Pētījuma plānojums un nelielais iekļauto pacientu skaits neļāva iegūt tik ticamus datus par iedarbīgumu, lai tos varētu salīdzināt ar pašreizējo standartterapiju. Turklāt attiecībā uz drošuma novērtējumu *CHMP* norādīja, ka šis īsais pētījums neapstiprina to, ka nav iespējama arsēna noplūde, garnulomu veidošanās un kaulu blīvuma samazināšanās.

Noslēgumā *CHMP* norādīja, ka ne valstu, ne Eiropas un starptautiskās vadlīnijas neapstiprina zobārstniecībā izmantojamo arsēna pastas lietošanu klīniskajā praksē. Ir pieejamas alternatīvas metodes (piemēram, vairāku veidu lokālā/reģionālā anestēzija, vispārējā anestēzija un gāzes inhalācija).

## **Vispārējie secinājumi**

Izskatot visus pieejamos datus no preklīniskajiem un klīniskajiem pētījumiem, publicētās literatūras un pēcreģistrācijas pieredzi par *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zālēm lokālai lietošanai, kurus rakstveidā vai mutiski sniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki, Komiteja

uzskatīja, ka *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāļu, kas paredzētas lokālai lietošanai, izmantošana ir saistīta ar kancerogenitātes un smagas nekrozes blakusparādībām, kas dažreiz norit ar komplikācijām.

Komiteja uzskatīja, ka iespējamā arsēna trioksīda sistēmiskā ietekme, respektīvi, genotoksiskā, kancerogēnā un toksiskā iedarbība uz reproduktīvo sistēmu, kas apvienota ar zināšanu trūkumu par sistēmiskās iedarbības apjomu, lietojot zobārstniecībā arsēna trioksīda pastu lokāli, nav pieņemama. Turklāt Komiteja uzskata, ka pat ar rūpīgas zobārstniecības prakses nosacījumiem un ierosinātajām rekomendācijām zāļu aprakstā nevar izslēgt audu nekrozes risku.

Diskusiju laikā tika ņemti vērā riska mazināšanas pasākumi, kurus ierosināja reģistrācijas apliecības īpašnieks, piemēram: grozījumi produkta informācijā (lietošanas ierobežojumi, papildu kontrindikācijas, piemēram: lietošanai bērniem, grūtniecības un barošanas ar krūti laikā), komunikācijas materiāli un pēcreģistrācijas drošības pētījums (*PASS*). *CHMP* uzskata, ka šie riska mazināšanas pasākumi nespēs adekvāti samazināt ar šīm zālēm saistītos riskus.

Pārbaudot pieejamos datus par iedarbīgumu (tostarp datus, kas kļuvuši pieejami pēc sākotnējās reģistrācijas), tie parādīja, ka apstiprinātajai indikācijai *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāļu lokālai lietošanai, iedarbīgums ir ierobežots, kas neļauj iegūt pierādījumus par ieguvumu pacientiem, jo īpaši pašreizējā situācijā, kad iegūtās zināšanas par pulpas devitalizāciju un analgēzijas metodēm ir ievērojami uzlabojušās un ir pieejamas drošākas metodes attiecībā uz terapeitisko stratēģiju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki apstiprināja, ka ir iesniegti visi pieejamie dati un ka viņiem nav iespējas iesniegt papildu datus, kas pierādītu *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāļu, kas paredzētas lokālai anestētiskai lietošanai, klīnisko ieguvumu. *CHMP* ņēma vērā reģistrācijas apliecību īpašnieku nostāju.

Noslēgumā *CHMP* norādīja, ka pašlaik panāktā starptautiskā vienprātība, lai atpazītu arsēna trioksīda "pietiekamus pierādījumus par kancerogenitāti cilvēkiem", un ar stingrie ierobežojumi arsēna trioksīda klātbūtnei dzeramajā ūdenī, vairs neveicina arsēna trioksīda lietošanu kā terapijas metodi.

Tāpēc *CHMP* nolēma, ka ieguvumu un riska attiecība *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāļu lokālai lietošanai indikācijai "nesāpīgai lokālai pulpas devitalizācijai" nav labvēlīga.

Tāpēc *CHMP* rekomendē atsaukt reģistrācijas apliecības zālēm, kas minētas I pielikumā.

## Ieguvumu un riska attiecība

CHMP uzskatīja, ka *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāles lokālai lietošanai ir saistītas ar iespējamu kancerogenitātes, audu nekrozes risku un tās sniedza ierobežotu iedarbīgumu apstiprinātajai indikācijai.

CHMP izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinātās izmaiņas zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā, lai samazinātu riskus, un nolēma, ka šie riska mazināšanas pasākumi nespēs adekvāti samazināt nopietnu blakusparādību riskus līdz klīniski pieņemamam līmenim.

Tāpēc CHMP nolēma, ka ieguvumu un riska attiecība arsēnu trioksīdu saturošām zālēm ir nelabvēlīga.

## Pamatojums reģistrācijas apliecības atsaukšanai *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citām saistīto nosaukumu zālēm lokālai lietošanai

Tā kā:

- CHMP ņēma vērā saskaņā ar direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru attiecībā uz *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zālēm lokālai lietošanai (skatīt I pielikumu);
- CHMP izskatīja pieejamo datu kopumu par *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zālēm lokālai lietošanai saistībā ar to genotoksicitāti un kancerogenitātes risku. Tie iekļāva reģistrācijas apliecības īpašnieku atbildes, dalībvalstīs pieejamos datus un publicētos literatūras datus, ka kļuva pieejami pēc zāļu reģistrācijas;
- CHMP ņēma vērā arsēna trioksīda genotoksicitāti un tā lietošanas saistību ar iespējamo kancerogenitātes risku un nopietnām blakusparādībām, piemēram, audu nekrozi, kas reizēm izraisa komplikācijas;
- CHMP uzskatīja, ka papildu riska mazināšanas pasākumi, ko ieteica reģistrācijas apliecības īpašnieks, nespēs adekvāti samazināt kancerogenitātes risku un nopietnu blakusparādību risku līdz klīniski pieņemamam līmenim;
- CHMP uzskatīja, ka pieejamie dati par iedarbīgumu, tostarp dati, kas kļuva pieejami pēc sākotnējās *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāļu lokālai lietošanai reģistrācijas, apstiprinātajai indikācijai, ir ierobežoti;
- CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieku viedokli, ka ir iesniegti visi pieejamie dati un ka nav iespējams nodrošināt papildu datus, kas pierādītu *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zāļu lokālai lietošanai klīnisko iedarbību lokālā nesāpīgā pulpas devitalizācijā;
- tāpēc CHMP nolēma, ka, ņemot vērā pieejamos datus par genotoksicitāti, kancerogenitātes risku un audu nekrozi, kas saistīta ar *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zālēm lokālai lietošanai, izmantošana nesāpīgā lokālā pulpas devitalizācijā riski pārsniedz ierobežotos ieguvumus.

Rezultātā CHMP nolēma, ka risku un ieguvumu attiecība *Caustinerf arsenical*, *Yranicid arsenical* un citu saistīto nosaukumu zālēm lokālai lietošanai nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar direktīvas 2001/83/EK 32. pantu CHMP rekomendē reģistrācijas apliecību atsaukšanu visām zālēm, kas minētas I pielikumā saskaņā ar direktīvas 2001/83/EK 116. pantu.