

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-revoka tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati (Ara Anness I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku huma indikati fid-devitalizzazzjoni topikali bla uġigħ tal-polpa dentali. Dawn il-prodotti fihom arsenous anhydride (arsenic trioxide) li jintuża għall-ħruq tal-polpa (nekrozi tal-polpa dentali).

Id-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAHs) (Septodont u A.T.O. Zizine) wettqu reviżjoni tal-letteratura li żvelat potenzjal ta' ġenotossicità relatata mal-użu ta' arsenic trioxide. B'mod parallel, saru assaġġi ta' ġenotossicità godda (test Ames u test mikronukleu in vitro) mill-MAH b'estratti tal-pejst dentali ta' Caustinerf arsenical u r-riżultati kienu pożittivi fit-test mikronukleu in vitro biss.

Abbażi ta' dawn ir-riżultati ta' ġenotossicità pożittivi (klastoġenicità), il-MAH infurmaw lill-Awtoritajiet Kompetenti fuq l-impatt potenzjalment serju fuq il-bilanċ benefiċċju-riskju tal-prodotti.

F'Ġunju 2013, il-MAHs holqu panil ta' esperti biex jikkarakterizzaw ir-riskji u biex ikomplu jevalwaw il-bżonn għal tibdiliet potenzjali fl-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq (awtorizzazzjonijiet) tal-prodott konċernat. Il-panil ta' esperti kkonkluda li l-bilanċ benefiċċju/riskju tal-prodott kien wieħed negattiv.

Għalhekk, il-MAHs applikaw għal USR għand l-Awtorijiet Kompetenti Nazzjonali fejn il-prodotti huma awtorizzati, fejn ipproponew li:

- l-indikazzjoni tiġi ristretta għal użu fit-tieni linja;
- tiġi introdotta kontraindikazzjoni fit-tfal, nisa tqal u li qed iredgħu;
- jiġi indikat fis-sezzjoni rilevanti tal-SmPC li r-riskju ta' karċinoġenicità ma jistax jiġi eskluż u li hemm riskju ta' nekrozi ta' tessuti periodontali.

L-Awtorità Kompetenti Nazzjonali Franciża (NCA) ikkunsidrat li l-modifikazzjonijiet fl-SmPC proposti mill-MAH la kienu aċċettabli u lanqas xierqa minħabba d-dejta ta' ġenotossicità pprovduta u r-rakkomandazzjonijiet tal-panil ta' esperti.

Għalhekk, l-NCA Franciża irreferiet il-kwistjoni lis-CHMP biex jagħti opinjoni skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE fuq jekk l-MAs ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati oħrajn ta' prodotti għal użu topiku għandhomx jinżammu, jiġu mibdula, sospiżi jew revokati.

Fl-24 ta' Ottubru 2013, is-CHMP beda proċedura ta' riferiment għal Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku.

Fl-evalwazzjoni tiegħu, is-CHMP ikkunsidra d-dejta disponibbli kollha sottomessa mill-MAH kif ukoll letteratura ppubblikata u dejta disponibbli mill-Istati Membri.

Sigurtà preklinika u klinika

Id-detenturi pprovdew reviżjoni estensiva ta' kull dejta disponibbli minn studji prekliniċi u kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-riskju ta' ġenotossicità, inkluż il-fertilità umana, l-iżvilupp tal-fetu u l-karċinoġenicità kkaġunata minn arsenic trioxide ġie rivedut.

Analizi dettaljata tar-riskji ta' klastoġenicità jew/u anewġenicità minħabba li daww huma rikonoxxuti bħala fatturi ta' riskju għal kanċer meta jkollhom effett fuq ċelloli somatiċi, u teratoġenicità, tossicità tal-embriju/aborti spontanji u fertilità maskili indebolita, meta jkollhom effett fuq ċelloli ġerminali.

Il-MAHs wettqu studji in vitro sabiex jevalwaw il-ġenotossicità tal-prodott Caustinerf arsenical u pprovdew ir-riżultati ta' reviżjoni estensiva mwettqa minn espert fit-tossikoloġija fuq l-effett ta' komposti tal-arseniku f'ċelloli somatiċi. Barra minn hekk, minħabba li ma sar ebda studju ta' tossicità riproduttiva fl-

annimali b'Caustinerf arsenical jew Yranicid arsenical, il-MAHs ipprovdew revizjoni qasira tad-dejta disponibbli f'letteratura xjentifika rigward l-effetti ta' arseniku inorganiku fuq ir-riproduzzjoni.

Is-CHMP ikkonkluda li arsenic trioxide:

- huwa ġenotossiku in vitro u in vivo f'rodenti (klastoġenicità) li ma jhallix livell sikur ta' użu ta' arsenic trioxide sabiex jintlaħqu konċentrazzjonijiet attivi,
- huwa karċinoġeniku fil-bnedmin kif iddikjarat mill-IARC (Grupp 1),
- għandu effett fuq ċelloli ġerminali u huwa reprotossiku fl-annimali u fil-bnedmin,

Is-CHMP huwa tal-fehma li r-riskju ġenerali ta' kanċer, telf kmieni tal-fetu u l-impatt fuq il-fertilità assoċjat mal-użu ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati ma jistax jiġi eskluż u l-miżuri għat-tnaqqis tar-riskju proposti mill-MAHs ma jippermettux li jiġi evitat l-impatt fuq fertilità umana.

Barra minn hekk, wara revizjoni tad-dossier ta' sostenn tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, ġiet enfasizzata informazzjoni ġdida mill-MAH fir-rigward tal-passaġġ sistemiku ta' arseniku li ma tistax tiġi eskluża. L-istudju pprovdut juri livelli sistemici baxxi iżda li jistgħu jitkejlu ta' arseniku wara użu dentali. Ir-riskju ta' karċinoġenità huwa stabbilit mill-passaġġ lokali u sistemiku ta' arseniku. Is-CHMP huwa tal-fehma li l-espożizzjoni sistemika rrapportata żżid it-tħassib preċedenti dwar il-ġenotossicità potenzjali ta' dawn il-prodotti.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll l-istampa ġenerali ta' każijiet irrappurtati sottomessi mill-MAHs li tikkompila dejta ta' sigurtà minn Database ta' Sigurtà Globali kif ukoll letteratura ppublikata u dejta disponibbli, lill-Istati Membri.

Il-MAHs ma wettqux provi kliniċi riċenti b'arsenic trioxide f'pejst dentali.

Is-CHMP jirrikonoxxi li:

- ebda linja gwida ta' prattika klinika ma tapprova l-użu ta' pejst dentali bl-arseniku,
- ġew irrappurtati ħafna każi ta' osteonekrozi, nekrozi ta' tessut artab u dentali, fistula tal-għadam u telf fil-kulur tal-ħanek, li huwa kkunsidrat bħala effett avvers serju, li l-ġestjoni tiegħu hija kkumplikata ħafna.
- ir-riskju ta' nekrozi għal tessuti peridontali huwa oġġli meta mqabbel mal-avvenimenti avversi serji l-oħrajn u n-nekrozi ta' tessuti peridontali flimkien ma' kumplikazzjonijiet infettużi tibqa' effett avvers magħruf serju ħafna, li diffiċli biex jiġi trattat u diffiċli biex jiġi kontrollat minkejja r-rakkomandazzjonijiet tas-SmPC.

Sabiex ikompli jindirizzaw ir-riskju ta' karċinoġenità u nekrozi tat-tessut u bi twegħiba għall-kwistjonijiet pendentis espressi mis-CHMP, il-MAHs ipproponew il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju li ġejjin:

- emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott fis-sezzjonijiet 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 u 5.3 tas-SmPC:
 - li l-indikazzjoni tiġi limitata għall-użu tal-aħħar linja, jiġifieri fis-sitwazzjonijiet meta tekniki ta' anestezija m'humix disponibbli jew mhumiex possibbli f'pazjenti tal-UE;
 - li jiġi kontro-indikat l-użu tal-prodotti fit-tfal, f'nisa tqal u f'nisa li qed iredgħu;
 - li tissaħħaħ l-indikazzjoni riveduta u kundizzjonijiet lokali, l-issigillar tal-kavità li tkun qiegħda tiġi trattata sabiex tiġi minimizzata t-tnixxija diretta tal-materjal u d-diffużjoni tal-arseniku, it-tnaqqis tal-espożizzjoni (3 ijiem flok 7 ijiem) b'monitoraġġ mill-qrib u twissija tal-okkorrenza ta' uġiġħ;
- Komunikazzjoni lil Professjonisti tas-Saħħa dwar l-istruzzjonijiet ta' użu (permezz ta' Komunikazzjoni lil Professjonisti tas-Saħħa u materjal edukattiv).

- Studju tal-utilizzazzjoni tal-medicina (DUS) sabiex jiġi vverifikat il-fehim tal-indikazzjoni, l-għarfien tat-tfassib ta' sigurtà, il-miżuri ta' minimizzazzjoni fl-SmPC f'termini ta' restrizzjonijiet tal-indikazzjoni, it-twissija ġdida relatata mal-użu tal-prodott fi żmien differenti (eż. meta l-indikazzjoni ristretta tiġi implimentata/ 6 xhur wara l-implimentazzjoni/ 18-il xahar wara l-implimentazzjoni).
- Is-sorveljanza u l-analiżi tal-każijiet irrappurtati inkluż kwestjonarju speċifiku li jiġbor evidenza tal-indikazzjoni tal-prodott (użu fit-tieni intenzjoni), issiġillar tal-kavità u t-tul tal-applikazzjoni.

Wara li kkunsidra d-dejta disponibbli u l-miżuri ta' tnaqqis tar-riskju proposti mill-MAHs, is-CHMP huwa tal-fehma li r-riskju ta' osteonekrozi, nekrozi ta' tessuti artab u dentali, fistula tal-għadam u telf fil-kulur tal-ħanek huwa diffiċli ħafna biex jiġi minimizzat jew evitat. Anki f'każ tal-aqwa Prattika, ir-reazzjonijiet avversi nekrotiċi ma jistgħux jiġu esklużi minħabba l-ispeċifiċi tal-anatomija dentali jew tixrid aċċidentali.

Barra minn hekk, is-CHMP huwa tal-fehma li l-miżuri proposti sabiex jittaffa r-riskju ta' nekrozi mhumiex daqstant differenti mir-rakkomandazzjonijiet attwali u għarfien komuni fuq il-kundizzjonijiet tal-użu tal-prodott u l-effettività ta' dawk il-miżuri attwali ma jtaffux ir-riskju assoċjat ma' dawk il-prodotti.

Fir-rigward tad-DUS proposti, is-CHMP huwa tal-opinjoni li m'huwiex etikament aċċettabli li l-pazjenti jiġu esposti għal arsenic trioxide li għalih, panil ta' esperti kkonkluda li ntwerariskju ġenotossiku, reprotossiku u karċinoġeniku għalih.

Finalment, fir-rigward tat-tnaqqis tal-espożizzjoni minn 7 għal 3 ijiem, is-CHMP ma sabx li dawn il-miżuri huma aċċettabli minħabba li nofs il-każijiet ta' nekrozi peridontali rrapportati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq seħħew fi żmien 3 ijiem.

Is-CHMP ikkunsidra li dan ir-riskju huwa inaċċettabli meta wieħed iqis il-benefiċċju stmat tal-prodott u l-eżistenza ta' alternattivi iktar sikuri.

Effikaċja

L-effikaċja tal-prodott hija bbażata fuq l-istudju wieħed żgħir prospettiv u mhux komparattiv imsemmi hawn fuq datat 1969, li stima l-effikaċja fid-devitalizzazzjoni tal-polpa bla uġiġħ bħala 88% taħt ċirkostanzi ottimi t'użu.

Is-CHMP innota li:

- l-effikaċja kienet ukoll għolja fil-każ fejn ma kienx possibbli li l-prodott jitpoġġa f'kontatt dirett mal-polpa,
- numru ta' reazzjonijiet avversi (ADRs) ġew irrappurtati b'nuqqas ta' effett.

Id-disinn tal-istudju u n-numru żgħir ta' pazjenti inklużi, ma ppermettewx evalwazzjoni affidabli tal-effikaċja b'mod li jista' jsir paragon mal-kura standard attwali. Barra minn hekk, għal evalwazzjoni ta' sigurtà, is-CHMP innota li dan l-istudju qasir ma jikkonfermax in-nuqqas ta' tnixxija ta' arseniku, granulomas jew tnaqqis fid-densità tal-għadam.

Finalment, is-CHMP innota li ebda linji gwida nazzjonali, Ewropea u internazzjonali ma tappoġġa l-użu ta' pejst dentali arseniku fi Prattika klinika. Tekniki alternattivi (bħal diversi tipi ta' anestesija lokali/reġjonali, anestesija ġenerali, gass għal inalazzjoni) jistgħu ikunu diponibbli.

Konkluzjoni ġenerali

Wara li kkunsidra kull dejta disponibbli minn studji pre-kliniċi, kliniċi, letteratura ppubblikata u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati ta' prodotti li fihom arseniku għal użu topiku pprovduta mill-MAHs bil-miktub u waqt Spjegazzjoni Orali, il-Kumitat ikkunsidra li l-użu ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku huwa assoċjat mar-riskji ta' karċinoġenità u reazzjonijiet avversi serji ta' nekrozi ġieli b' sequelae.

Il-Kumitat ikkunsidra li l-potenzjal għal effetti ġenotossiċi, karċinoġeniċi u reprotossiċi tal-espożizzjoni sistemika għal arsenic trioxide flimkien man-nuqqas ta' għarfien dwar l-estent tal-espożizzjoni sistemika minn użu dentali tal-pejst ta' arsenic trioxide m'huwiex aċċettabli. Barra minn hekk, il-Kumitat huwa tal-fehma li r-riskju ta' nekrozi tat-tessut ma jistax jiġi eskluż anki taħt kundizzjonijiet ta' Prattika dentali attenta u r-rakkomandazzjonijiet tal-SmPC proposti.

Miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju proposti mill-MAH bħal emendi għall-informazzjoni tal-prodott (restrizzjoni tal-użu, żieda ta' kontraindikazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika u waqt tqala u treddiġh), materjal komunikattiv u PASS ġew ikkunsidrati waqt id-diskussjonijiet. Is-CHMP huwa tal-fehma li l-miżuri għat-tnaqqis tar-riskju m'humix kapaċi jnaqqsu r-riskji assoċjati ma' daww il-prodotti b'mod adegwat.

Ir-reviżjoni tad-dejta tal-effikaċja disponibbli (inkluża dejta li ġiet disponibbli wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali), uriet effikaċja limitata ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku fl-indikazzjoni xierqa li ma tissarrafx f'evidenza ta' benefiċċju għall-pazjenti b'mod partikolari fil-kuntest attwali tal-istrateġija terapewtika fejn l-għarfien miksub fl-eliminazzjoni tal-polpa u tekniki analġeziċi tjiebu b'mod konsiderevoli, u fejn alternattivi iktar sikuri huma disponibbli.

Il-MAHs ikkonfermaw li ġiet ipprovduta kull dejta disponibbli u mhux ħa jkunu jistgħu jipprovdu aktar dejta biex jintwerew il-benefiċċji kliniċi ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati ta' prodotti li fihom arseniku għal użu topiku f'anesteżija lokali. Is-CHMP qies il-pożizzjoni tal-MAH.

Finalment is-CHMP innota li l-kunsens internazzjonali attwali għar-rikonoxximent ta' *'evidenza sufficienti tal-karċinoġenità fil-bnedmin'* ta' arsenic trioxide flimkien mal-limitazzjoni stretta ta' arsenic trioxide fl-ilma tax-xorb ma jibqax jappoġġja l-użu ta' arsenic trioxide fl-arsenal terapewtiku.

Is-CHMP għalhekk ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku fl-indikazzjoni ta' *"devitalizzazzjoni topika bla uġiġh tal-polpa dentali"* mhux wieħed favorevoli.

Għalhekk, is-CHMP irrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li hemm referenza għalihom f'Anness I.

Bilanċ benefiċċju-riskju

Is-CHMP ikkunsidra li Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati ta' prodotti għal użu topiku huma assoċjati ma' riskji potenzjali ta' karcinogenità, nekrozi ta' tessuti u juru effikaċja limitata fl-indikazzjoni approvata tagħhom.

Is-CHMP ikkunsidra t-tibdiliet proposti mill-MAHs fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u Fuljett tal-Pazjent biex jitnaqqsu dawn ir-riskju u kkonkluda li dawn il-miżuri għat-tnaqqis tar-riskju m'humiex kapaċi jnaqqsu b'mod adegwat ir-riskji ta' reazzjonijiet avversi serji għal livelli klinikament aċċettabli.

Is-CHMP għalhekk ikkonkluda li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' prodotti li fihom arsenic trioxide m'huwiex favorevoli.

Raġunijiet għar-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku (ara Anness I).
- Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli għal Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku fir-rigward tal-ġenotossicità u r-riskju ta' karcinogenità tagħhom. Dan inkluda t-twegibiet tal-MAHs, dejta disponibbli għall-Istati Membri u letteratura ppubblikata li saret disponibbli wara l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq originali.
- Is-CHMP ikkunsidra l-ġenotossicità ta' arsenic trioxide u li l-użu tiegħu huwa assoċjat ma' riskju potenzjali ta' karcinogenità u reazzjonijiet avversi serji bħal nekrozi tat-tessut li xi kultant twassal għal sequelae.
- Is-CHMP ikkunsidra li l-miżuri għat-tnaqqis tar-riskju proposti mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq m'humiex kapaċi jnaqqsu b'mod adegwat ir-riskju ta' karcinogenità u reazzjonijiet avversi serji għal livell klinikament aċċettabli.
- Is-CHMP ikkunsidra li d-dejta disponibbli dwar l-effikaċja, inkluża dejta li saret disponibbli wara l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq inizjali ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku fl-indikazzjoni approvata, kienet limitata.
- Is-CHMP ikkunsidra l-pożizzjoni tal-MAH li kull dejta disponibbli giet ipprovduta u li ma kienx possibbli li tiġi pprovduta aktar dejta biex turi l-benefiċċju kliniku ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku fid-devitalizzazzjoni bla uġiġ tal-polpa dentali.
- Is-CHMP għalhekk ikkonkluda, fid-dawl tad-dejta disponibbli, li l-ġenotossicità, ir-riskju ta' karcinogenità u nekrozi tat-tessuti assoċjati mal-użu ta' Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku fit-trattament ta' devitalizzazzjoni topika bla uġiġ tal-polpa dentali jegħlbu l-benefiċċji limitati.

Bħala konsegwenza, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ benefiċċju-riskju għal Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical u ismijiet assoċjati għal użu topiku m'huwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 32 tad-Direttiva 2001/83/KE is-CHMP irrakomanda r-revokatal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha riferuti fl-Anness I skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.