

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za preklic dovoljenj za promet z zdravili**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugih povezanih imen za lokalno zdravljenje (glejte Prilogo I)

Zdravili Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter druga povezana imena za lokalno zdravljenje so indicirana za nebolečo lokalno devitalizacijo zobne pulpe. Zdravila vsebujejo arzenov anhidrid (arzenov trioksid), ki se uporablja za kavterizacijo pulpe (povzročitev odmrta zobne pulpe).

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (Septodont in A.T.O. Zizine) sta opravila pregled literature, ki je razkril možnost genotoksičnosti, povezane z uporabo arzenovega trioksida. Sočasno je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel nove analize genotoksičnosti (Amesov test ter mikronukleusni test *in vitro*) z izvlečki dentalne paste Caustinerf arsenical in zabeležil pozitivne rezultate samo pri mikronukleusnem testu *in vitro*.

Na podlagi teh pozitivnih rezultatov genotoksičnosti (klastogenosti) sta imetnika dovoljenja za promet z zdravilom obvestila pristojne organe o možnem resnem vplivu na razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je junija 2013 imenoval skupino izvedencev, da bi opredelili tveganja in podrobneje ocenili potrebo po morebitnih spremembah dovoljenj za promet z zadevnim zdravilom. Skupina izvedencev je zaključila, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila negativno.

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta zato pristojnim nacionalnim organom držav, v katerih so zdravila odobrena, predložila vlogo za nujne varnostne ukrepe (USR) in predlagala:

- omejitev indikacije na uporabo teh zdravil kot zdravil druge izbire;
- vključitev kontraindikacije pri otrocih, nosečnicah in ženskah, ki dojijo;
- vključitev opozorila v zadevnem poglavju povzetka glavnih značilnosti zdravila, da tveganja za rakotvornost ni mogoče izključiti in da obstaja tveganje za nekrozo obzobnih tkiv.

Francoski pristojni nacionalni organ je menil, da spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki sta jih predlagala imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, niso sprejemljive niti primerne glede na predložene podatke o genotoksičnosti in priporočilo skupine izvedencev.

Francoski pristojni nacionalni organ je zato zadevo napotil na odbor CHMP, da bi pridobil mnenje na podlagi člena 31 Direktive 2001/83/ES o tem, ali naj se dovoljenja za promet z zdraviloma Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugimi povezanimi imeni za lokalno zdravljenje ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

Odbor CHMP je dne 24. oktobra 2013 začel napotitveni postopek za zdravili Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter druga povezana imena za lokalno zdravljenje.

Pri ocenjevanju je odbor CHMP upošteval vse razpoložljive podatke, ki sta jih predložila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ter objavljeno literaturo in podatke, ki so na voljo državam članicam.

### Predklinična in klinična varnost

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta predložila izčrpen pregled vseh razpoložljivih podatkov iz predkliničnih in kliničnih študij ter izkušenj v obdobju trženja. Opravljen je bil pregled tveganja za genotoksičnost, ki je vključeval plodnost pri človeku, razvoj ploda in rakotvornost, ki jo povzroča arzenov trioksid.

Prav tako je bila izvedena podrobna analiza tveganj za klastogenost ali/in anevgenost, ki sta znana dejavnika tveganja za raka, kadar so prizadete somatske celice, in za teratogenost, embriotoksičnost/spontane splave ter zmanjšano plodnost moških, kadar so prizadete zarodne celice.

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta izvedla preskuse *in vitro*, da bi ocenila genotoksičnost zdravila Caustinerf arsenical, ter predložila rezultate izčrpnega pregleda vpliva arzenovih spojin na somatske celice, ki ga je opravil strokovnjak na področju toksikologije. Ker z zdravilom Caustinerf arsenical ali Yranicid arsenical niso bile izvedene nobene študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih, sta imetnika dovoljenja za promet z zdravilom predložila še kratek pregled razpoložljivih podatkov iz znanstvene literature v zvezi z učinki anorganskega arzena na sposobnost razmnoževanja.

Odbor CHMP je glede arzenovega trioksida zaključil, da:

- je genotoksičen *in vitro* ter *in vivo* pri glodavcih (klastogenost), zaradi česar ne bi bila mogoča uporaba varnih količin arzenovega trioksida za doseganje učinkovitih koncentracij;
- je rakotvoren za človeka v skladu z razvrstitvijo po IARC (skupina 1);
- ima vpliv na zarodne celice in toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja pri živalih in ljudeh;

Odbor CHMP je menil, da splošnega tveganja za raka, zgodnjo izgubo ploda in vpliv na plodnost, povezanega z uporabo zdravil Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugih zdravil, ni mogoče izključiti, ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki sta jih predlagala imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, pa ne morejo preprečiti vpliva na plodnost pri človeku.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom po pregledu celotne dokumentacije v podporo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom izpostavil nov podatek v zvezi s prehajanjem arzena v sistemski obtok, ki ga ni mogoče izključiti. Predložena študija je pokazala nizko, vendar opazno sistemsko raven arzena po dentalni uporabi. Tveganje za rakotvornost se pojavi pri lokalnem ali sistemskem prehajanju arzena. Odbor CHMP je menil, da je zaradi opažene sistemske izpostavljenosti možna genotoksičnost zdravil še bolj zaskrbljujoča.

Odbor CHMP je proučil tudi pregled poročil o primerih, ki sta ga predložila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in v katerem so bili zbrani podatki o varnosti iz svetovne baze podatkov o varnosti in objavljene literature, ter podatki, ki so na voljo državam članicam.

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v zadnjem času nista izvedla nobenega kliničnega preskušanja z arzenovim trioksidom v dentalni pasti.

Odbor CHMP je ugotovil:

- da uporabe dentalne paste, ki vsebuje arzen, ne podpirajo nobene smernice klinične prakse;
- da so poročali o številnih primerih osteonekroze, nekroze mehkih tkiv in zobne pulpe, fistule na kosti ter razbarvanja dlesni, ki veljajo za resne neželene učinke, njihovo zdravljenje pa je zelo zapleteno;
- da je tveganje za nekrozo obzobnih tkiv veliko v primerjavi s tveganjem za druge resne neželene dogodke in da je nekroza obzobnih tkiv skupaj z zapleti zaradi okužb še vedno zelo resen znan neželeni učinek, ki ga je kljub priporočilom v povzetku glavnih značilnosti zdravila težko zdraviti in nadzorovati.

Da bi dodatno zmanjšali tveganja za rakotvornost in nekrozo tkiv ter razrešili odprta vprašanja, ki jih je izpostavil odbor CHMP, sta imetnika dovoljenja za promet z zdravilom predlagala naslednje ukrepe za zmanjšanje tveganja:

- spremembo informacij o zdravilu v poglavjih 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 in 5.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila:

- da se indikacija omeji tako, da se bodo zdravila uporabljala kot zdravila zadnje izbire, tj. takrat, ko tehnike anestezije niso na voljo ali pa jih ni mogoče uporabiti pri bolnikih iz EU,
- da se kontraindicira uporaba zdravil pri otrocih, nosečnicah in ženskah, ki dojijo,
- da se poudarijo revidirana indikacija in lokalni pogoji, zapiranje zdravljenih votline, s katerim se bo čim bolj zmanjšalo neposredno uhajanje materiala in pronicanje arzena, skrajšanje izpostavljenosti (3 dni namesto 7 dni) ob skrbnem spremljanju in opozorilo glede pojava bolečine;
- obvestitev zdravstvenih delavcev o navodilih za uporabo (z neposrednim obvestilom zdravstvenim delavcem in izobraževalnim gradivom);
- študijo o uporabi zdravila, da bi preverili razumevanje indikacije, zavedanje o varnostnih tveganjih, ukrepe za zmanjšanje tveganja v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki se nanašajo na omejitev indikacije, in uporabo zdravila, ki bi po novem zahtevala previdnost, ob različnih časovnih točkah (npr. ob uveljavitvi omejene indikacije/6 mesecev po uveljavitvi/18 mesecev po uveljavitvi);
- spremljanje in analizo prijavljenih primerov, vključno s posebnim vprašalnikom, da bi zbrali dokaze v zvezi z indikacijo zdravila (uporaba kot zdravilo druge izbire), zapiranjem votline in trajanjem uporabe.

Potem ko je proučil razpoložljive podatke in ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki sta jih predlagala imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor CHMP menil, da je tveganje za osteonekrozo, nekrozo mehkih tkiv in zobne pulpe, fistulo na kosti ter razbarvanje dlesni zelo težko zmanjšati ali preprečiti. Neželenih učinkov, povezanih z nekrozo, zaradi posebne zgradbe zob ali nenamernega razlitja ni mogoče izključiti niti v primeru najboljših praks.

Poleg tega je odbor CHMP menil, da se predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja za nekrozo ne razlikujejo veliko od sedanjih priporočil ter splošnega znanja o pogojih uporabe zdravila in da kljub učinkovitosti teh sedanjih priporočil ne bi zmanjšali tveganja, povezanega s temi zdravili.

Glede predlagane študije o uporabi zdravila je odbor CHMP menil, da etično ne bi bilo sprejemljivo, da bi bolnike izpostavili arzenovemu trioksidu, za katerega je skupina izvedencev ugotovila, da je dokazano povezan s tveganji za genotoksičnost, vpliv na zmožnost razmnoževanja in rakotvornost.

Kar zadeva skrajšanje izpostavljenosti s 7 na 3 dni, pa je odbor CHMP menil, da ti ukrepi niso sprejemljivi, saj se je polovica primerov nekroze obzobnih tkiv, o katerih so poročali v obdobju trženja, pojavila v 3 dneh.

Odbor CHMP je menil, da je to tveganje ob upoštevanju ocenjene koristi zdravila in obstoječih varnejših možnosti zdravljenja, nesprejemljivo.

## **Učinkovitost**

Učinkovitost zdravila temelji na zgoraj omenjeni edini majhni prospektivni neprimerjalni študiji iz leta 1969, v kateri je bila ocenjena učinkovitost zdravila pri neboleči devitalizaciji pulpe v optimalnih pogojih uporabe 88-odstotna.

Odbor CHMP je izpostavil:

- da je bila učinkovitost visoka tudi takrat, ko zdravila ni bilo mogoče dati tako, da bi bilo v neposrednem stiku s pulpo,
- da so v številnih poročilih o neželenih učinkih zdravila poročali o neučinkovitosti.

Zaradi zasnove študije in majhnega števila sodelujočih ni bilo mogoče podati zanesljive ocene učinkovitosti, ki bi omogočala primerjavo s trenutnim standardnim zdravljenjem. Poleg tega je odbor CHMP v okviru ocene varnosti izpostavil, da ta kratka študija ne potrjuje, da ne prihaja do uhajanja arzena, granulomov ali zmanjšanja gostote kosti.

Odbor CHMP je poudaril še, da uporabe dentalne paste, ki vsebuje arzen, v klinični praksi ne podpirajo nobene nacionalne, evropske ali mednarodne smernice. Na voljo so lahko druge tehnike (na primer več vrst lokalnih/regionalnih anestetikov, splošna anestezija ali plin za inhaliranje).

## **Splošni zaključek**

Potem ko je proučil vse razpoložljive podatke iz predkliničnih in kliničnih študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja, povezane z zdraviloma Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugimi povezanimi imeni za lokalno zdravljenje, ki sta jih zagotovila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v pisni dokumentaciji in med ustno obrazložitvijo, je odbor menil, da je uporaba zdravil Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugih povezanih imen za lokalno zdravljenje povezana s tveganji za rakotvornost in resne neželene učinke, povezane z nekrozo, ki ima včasih lahko posledice.

Odbor je menil, da možnost genotoksičnih in rakotvornih učinkov ter učinkov na sposobnost razmnoževanja zaradi sistemske izpostavljenosti arzenovemu trioksidu ob pomanjkljivem vedenju o tem, kakšna je stopnja sistemske izpostavljenosti po dentalni uporabi paste, ki vsebuje arzenov trioksid, ni sprejemljiva. Poleg tega je odbor menil, da tveganja za nekrozo tkiv ni mogoče izključiti niti v primeru previdne uporabe v zobozdravstveni praksi in upoštevanja predlaganih priporočil v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Med razpravami so obravnavali ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki sta jih predlagala imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in med katerimi so bile spremembe informacij o zdravilu (omejitev uporabe, dodatne kontraindikacije pri pediatrični populaciji ter med nosečnostjo in dojenjem), gradivo za obveščanje ter študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS). Odbor CHMP je menil, da ti ukrepi za zmanjšanje tveganja ne bi mogli v zadostni meri zmanjšati tveganj, povezanih z obravnavanimi zdravili.

Pregled razpoložljivih podatkov o učinkovitosti (vključno s podatki, ki so postali na voljo po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom) je pokazal omejeno učinkovitost zdravil Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugih povezanih imen za lokalno zdravljenje pri odobreni indikaciji, pri čemer ni dokazov o koristi za bolnike, še zlasti v okviru trenutnega načina zdravljenja, ko se je znanje, pridobljeno na področju devitalizacije pulpe in tehnik analgezije, znatno izboljšalo, na voljo pa so tudi varnejše možnosti.

Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta potrdila, da sta predložila vse razpoložljive podatke in da ne bosta mogla predložiti nobenih dodatnih podatkov, ki bi dokazovali klinično korist zdravil Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugih povezanih imen za lokalno zdravljenje pri lokalni anesteziji. Odbor CHMP je upošteval mnenje imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Odbor CHMP je izpostavil še, da sedanji mednarodni konsenz o priznanju „*zadostnih dokazov pri človeku o rakotvornosti*“ arzenovega trioksida skupaj s strogo omejitvijo arzenovega trioksida v pitni vodi ne podpira več uporabe arzenovega trioksida v sklopu zdravljenja.

Odbor CHMP je zato zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugih povezanih imen za lokalno zdravljenje pri indikaciji „*neboleča lokalna devitalizacija zobne pulpe*“ ni ugodno.

Posledično je odbor CHMP priporočil preklic dovoljenj za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I.

## **Razmerje med tveganji in koristmi**

Odbor CHMP je menil, da sta zdravili Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter druga povezana imena za lokalno zdravljenje povezani z možnimi tveganji za rakotvornost in nekrozo tkiv ter kažejo omejeno učinkovitost pri odobreni indikaciji.

Odbor CHMP je proučil spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, ki sta jih predlagala imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in ki naj bi zmanjšale omenjena tveganja, ter zaključil, da s temi ukrepi za zmanjšanje tveganja ne bi bilo mogoče zmanjšati tveganj za resne neželene učinke na klinično sprejemljivo raven.

Zato je odbor CHMP zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo arzenov trioksid, ni ugodno.

## **Podlaga za preklic dovoljenj za promet z zdraviloma Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter povezanimi imeni za lokalno zdravljenje**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravili Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter druga povezana imena za lokalno zdravljenje (glejte Prilogo I);
- odbor CHMP je proučil vse podatke, ki so na voljo za zdravili Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter druga povezana imena za lokalno zdravljenje, v zvezi z genotoksičnostjo in tveganjem za rakotvornost. Med njimi so bili odgovori imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, podatki, ki so na voljo državam članicam, in podatki iz objavljene literature, ki so postali na voljo po odobritvi prvotnih dovoljenj za promet z zdravilom;
- odbor CHMP je upošteval genotoksičnost arzenovega trioksida in da je njegova uporaba povezana z možnim tveganjem za rakotvornost ter resne neželene učinke, kot je nekroza tkiv, ki ima včasih lahko posledice;
- odbor CHMP je menil, da z dodatnimi ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki sta jih predlagala imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ne bi bilo mogoče zmanjšati tveganja za rakotvornost in resne neželene učinke na klinično sprejemljivo raven;
- odbor CHMP je menil, da so razpoložljivi podatki o učinkovitosti, vključno s podatki, ki so postali na voljo po odobritvi prvotnih dovoljenj za promet z zdraviloma Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter drugimi povezanimi imeni za lokalno zdravljenje, pri odobreni indikaciji omejeni;
- odbor CHMP je upošteval mnenje imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da so bili predloženi vsi razpoložljivi podatki in da ni mogoče predložiti nobenih dodatnih podatkov, ki bi dokazovali klinično korist zdravil Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter povezanih imen za lokalno zdravljenje pri neboleči lokalni devitalizaciji zobne pulpe;
- odbor CHMP je zato na podlagi razpoložljivih podatkov zaključil, da genotoksičnost in tveganje za rakotvornost ter nekrozo tkiv, povezana z uporabo zdravil Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter povezanih imen za lokalno zdravljenje pri neboleči lokalni devitalizaciji zobne pulpe odtehtata omejene koristi.

Posledično je odbor CHMP zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravili Caustinerf arsenical in Yranicid arsenical ter povezana imena za lokalno zdravljenje ni ugodno.

Zato je v skladu s členom 32 Direktive 2001/83/ES priporočil preklic dovoljenj za promet z vsemi

zdravili, navedenimi v Prilogi I, skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES.