

Estado Miembro (en EEA)	Autorización de Comercialización Titular	INN	Nombre inventado	Concentración	Forma farmacéutica	Vía de administración
Lituania	Septodont 58, rue du Pont de Creteil 94100 Saint-Maur- Des-Fosses France	clorhidrato de efedrina anhídrido arsenioso lidocaína	Caustinerf Arsenical	1 g, 30 g, 30 g	Pasta dentífrica	Uso tópico

Anexo II

Conclusiones científicas y fundamentos para la revocación de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico (ver anexo I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico están indicadas para la desvitalización tóxica indolora de la pulpa dental. Estos productos contienen anhídrido arsenioso (tríóxido de arsénico), que se utiliza para cauterizar la pulpa (necrosis de la pulpa dental).

Los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) realizaron una revisión de la literatura científica (Septodont y A.T.O. Zizine) que reveló posibles efectos genotóxicos relacionados con el uso del tríóxido de arsénico. Al mismo tiempo, los TAC realizaron nuevos ensayos de genotoxicidad (prueba de Ames y prueba de los micronúcleos in vitro) con extractos de la pasta dental Caustinerf arsenical y los resultados fueron positivos solo en la prueba de los micronúcleos in vitro.

A tenor de los resultados de genotoxicidad positivos (efecto clastogénico), los TAC informaron a las autoridades competentes de una posible repercusión importante sobre la relación riesgo/beneficio de estos productos.

Los TAC crearon en junio de 2013 un grupo de expertos para caracterizar los riesgos y evaluar en más profundidad la necesidad de posibles cambios en las autorizaciones de comercialización del producto en cuestión. El grupo de expertos llegó a la conclusión de que la relación riesgo/beneficio del producto era negativa.

Los TAC, entonces, solicitaron restricciones de seguridad urgentes a las autoridades nacionales competentes de los países donde están autorizados los productos, proponiendo:

- restringir la indicación a un tratamiento de segunda línea;
- introducir una contraindicación en niños y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia;
- señalar, en la sección correspondiente del Resumen de las características del producto (RCP), que no puede excluirse el riesgo de carcinogenicidad y que existe un riesgo de necrosis de los tejidos periodontales.

La autoridad nacional competente francesa (NCA) consideró que las modificaciones del RCP propuestas por los TAC no eran aceptables ni adecuadas, a la luz de los datos de genotoxicidad aportados y las recomendaciones del grupo de expertos.

La NCA francesa, en consecuencia, derivó el asunto al CHMP para que emitiera un dictamen, conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, sobre si las autorizaciones de comercialización de los productos Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

El 24 de octubre de 2013, el CHMP inició un procedimiento de arbitraje para Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico.

En su evaluación, el CHMP estudió todos los datos disponibles presentados por los TAC, así como las publicaciones científicas y los datos de que disponían los Estados miembros.

Seguridad preclínica y clínica

Los TAC facilitaron una exhaustiva revisión de todos los datos disponibles de estudios preclínicos y clínicos, así como de la experiencia posterior a la comercialización. Se revisó el riesgo de genotoxicidad, incluidos fertilidad humana, desarrollo fetal y carcinogenicidad, inducida por el tríóxido de arsénico.

Se hizo un análisis detallado de los riesgos de efectos clastogénicos y/o aneugénicos como aquellos que suponen un reconocido factor de riesgo de cáncer cuando afectan a las células somáticas, y de teratogenicidad, embriotoxicidad/abortos espontáneos y disminución de la fertilidad masculina cuando afectan a las células germinales.

Los TAC realizaron ensayos in vitro para evaluar la genotoxicidad del producto Caustinerf arsenical y facilitaron los resultados de una exhaustiva revisión, realizada por un experto en toxicología, del efecto de los compuestos de arsénico sobre las células somáticas. Además, como no se realizaron estudios de toxicidad reproductiva en animales con Caustinerf arsenical ni con Yranicid arsenical, los TAC facilitaron

una breve revisión de los datos disponibles en la literatura científica sobre los efectos del arsénico inorgánico sobre la reproducción.

El CHMP concluyó que el trióxido de arsénico:

- es genotóxico in vitro e in vivo en roedores (efecto clastogénico) lo cual no permite un nivel de uso seguro del compuesto para alcanzar las concentraciones activas;
- es carcinogénico para los seres humanos según la clasificación del IARC (grupo 1);
- tienen un efecto sobre las células germinales y es tóxico para la reproducción en animales y en seres humanos.

El CHMP considera que el riesgo global de cáncer, abortos y efectos sobre la fertilidad asociados al uso de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y otros medicamentos no puede descartarse y que las medidas de minimización del riesgo propuestas por los TAC no lograrán evitar el efecto sobre la fertilidad humana.

Por otra parte, tras una revisión completa del expediente presentado en apoyo de la autorización de comercialización, se puso de manifiesto nueva información en el sentido de que no puede excluirse el paso sistémico del arsénico. Los estudios aportados demostraban un nivel sistémico de arsénico bajo, pero medible, tras el uso dental. El riesgo de carcinogenicidad queda confirmado por el paso sistémico o local del arsénico. El CHMP considera que esta exposición sistémica descrita agrava la preocupación inicial sobre la posible genotoxicidad de estos productos.

El CHMP también estudió el resumen de los informes de casos presentado por los TAC, que recoge datos de seguridad de una base de datos mundial de seguridad, así como las publicaciones científicas y los datos de que disponían los Estados miembros.

Los TAC no han llevado a cabo recientemente ningún ensayo clínico con trióxido de arsénico en pasta dental.

El CHMP reconoce que:

- no hay directrices de práctica clínica que respalden el uso de pasta dental de arsénico;
- se han comunicado muchos casos de osteonecrosis, necrosis de los dientes y los tejidos blandos, fístula ósea y pigmentación gingival, que se consideran efectos adversos graves y de tratamiento muy complicado;
- el riesgo de necrosis de los tejidos periodontales es elevado en comparación con los otros efectos adversos graves y dicha necrosis, junto con complicaciones infecciosas, es un efecto adverso conocido muy grave, difícil de tratar y de controlar a pesar de las recomendaciones del RCP.

Para abordar los riesgos de carcinogenicidad y necrosis tisular, y en respuesta a las importantes cuestiones planteadas por el CHMP, los TAC proponen las siguientes medidas adicionales de minimización del riesgo:

- modificaciones en la información sobre el producto de las secciones 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 y 5.3 del RCP:
 - restringir la indicación a un uso de última línea, es decir, en situaciones en las cuales las técnicas anestésicas no están disponibles o no se pueden utilizar en los pacientes de la UE;
 - contraindicar el uso de los productos en niños y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia;
 - reforzar la indicación revisada y las condiciones locales, el sellado de la cavidad tratada a fin de minimizar el escape del material y la difusión del arsénico, la disminución de la exposición (3 días en vez de 7 días) con una estrecha vigilancia y aviso de la aparición de dolor;
- comunicación a los profesionales sanitarios sobre las instrucciones de uso (mediante una comunicación directa a los profesionales sanitarios y materiales formativos);
- un estudio sobre el consumo de fármacos para verificar la comprensión de la indicación, la sensibilización sobre los problemas de seguridad, las medidas de minimización en el RCP en cuanto a restricción de la indicación y la nueva precaución relacionada con el uso del producto en

distintos momentos (p. ej., al aplicar la indicación restringida/6 meses después de aplicarla/18 meses después de aplicarla);

- el seguimiento y el análisis de los casos comunicados, incluido un cuestionario específico para recopilar pruebas sobre la indicación del producto (uso en segunda intención), el sellado de la cavidad y la duración de la aplicación.

Tras estudiar los datos disponibles y las medidas de minimización del riesgo propuestas por los TAC, el CHMP cree que es extremadamente difícil minimizar o evitar el riesgo de osteonecrosis, necrosis de los dientes y los tejidos blandos, fístula ósea y pigmentación gingival. Aunque se utilicen las mejores prácticas, las reacciones adversas necróticas no pueden descartarse debido a aspectos concretos de la anatomía dental o a derrame accidental.

Además, el CHMP cree que las medidas propuestas para reducir el riesgo de necrosis no difieren de las recomendaciones actuales y el conocimiento común de las condiciones de uso del producto y, a pesar de la eficacia de estas medidas actuales, no se reduciría el riesgo asociado a estos productos.

Respecto al estudio sobre el consumo de fármacos propuesto, el CHMP opina que no sería aceptable desde el punto de vista ético exponer a los pacientes al trióxido de arsénico, una sustancia que, según las conclusiones de un grupo de expertos, presenta riesgos demostrados de genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y carcinogenicidad.

Por último, respecto a la reducción de la exposición de 7 a 3 días, el CHMP no considera esta medida aceptable, ya que la mitad de los casos de necrosis periodontal comunicados en el periodo posterior a la comercialización se produjeron en los 3 primeros días.

El CHMP consideró que este riesgo es inaceptable, teniendo en cuenta el beneficio estimado del producto y la existencia de alternativas seguras.

Eficacia

La eficacia del producto se basa en un único estudio, mencionado más arriba, de pequeño tamaño, prospectivo y no comparativo, realizado en 1969, que cifró la eficacia de la desvitalización indolora de la pulpa en el 88 % en condiciones de uso óptimas.

El CHMP señala que:

- la eficacia también fue elevada en casos en los que no fue posible colocar el producto directamente en contacto con la pulpa;
- algunas reacciones adversas se han comunicado como falta de efecto.

El diseño del estudio y el pequeño número de sujetos incluidos no permiten evaluar de manera fiable la eficacia de forma que permita una comparación con el tratamiento estándar actual. Además, en cuanto a la evaluación de la seguridad, el CHMP indicó que en este pequeño estudio no se confirma la ausencia de escape de arsénico, granulomas o disminución de la densidad ósea.

Por último, el CHMP indicó que no existen directrices nacionales, europeas o internacionales que respalden el uso de pasta dental de arsénico en la práctica clínica. Se dispone de técnicas alternativas (como diversos tipos de anestésicos locales/regionales, anestesia general o anestesia por inhalación).

Conclusiones generales

Tras tomar en consideración todos los datos disponibles procedentes de los estudios preclínicos y clínicos, las publicaciones científicas y la experiencia posterior a la comercialización sobre los productos con trióxido de arsénico Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico presentados por los TAC por escrito y en exposiciones orales, el Comité estimó que el uso de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico se relaciona con un elevado riesgo de carcinogenicidad y reacciones adversas necróticas graves, en ocasiones con secuelas.

El Comité consideró que la posibilidad de efectos genotóxicos, carcinogénicos y tóxicos para la

reproducción derivados de la exposición sistémica al trióxido de arsénico, junto con la falta de conocimientos sobre el alcance de la exposición sistémica por el uso dental de pasta con trióxido de arsénico, no es aceptable. Además, el Comité considera que no puede descartarse el riesgo de necrosis tisular, incluso cuando se utiliza una práctica dental cuidadosa y se siguen las recomendaciones propuestas en el RCP.

Durante el debate se tuvieron en cuenta las medidas de minimización del riesgo propuestas por los TAC en forma de cambios en la información sobre el producto (restricción de uso, contraindicaciones para la población pediátrica y durante el embarazo y la lactancia), el uso de material de comunicación y la realización de un estudio de seguridad posterior a la autorización. El CHMP considera que tales medidas de minimización del riesgo no podrán reducir adecuadamente los riesgos asociados a estos productos.

La revisión de los datos de eficacia disponibles (incluidos los que están disponibles desde las autorizaciones de comercialización iniciales) puso de manifiesto la limitada eficacia de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico en esta indicación aprobada, que no se traduce en pruebas de un beneficio para los pacientes, en especial en el contexto de la estrategia terapéutica actual, donde los conocimientos adquiridos en desvitalización de la pulpa dental y técnicas de anestesia han mejorado considerablemente y donde se dispone de opciones seguras.

Los TAC confirmaron que han facilitado todos los datos disponibles y que no están en disposición de ofrecer ningún dato más para demostrar los beneficios clínicos de los productos con trióxido de arsénico Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico en anestesia local. El CHMP tuvo en cuenta la postura de los TAC.

Por último, el CHMP señaló que el consenso internacional actual en el reconocimiento de *«suficientes pruebas de carcinogenicidad en seres humanos»* para el trióxido de arsénico, junto con las estrictas limitaciones del contenido en trióxido de arsénico del agua de boca, dejan de apoyar el uso del trióxido de arsénico en el arsenal terapéutico.

En consecuencia, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico en la indicación de *«desvitalización tópica indolora de la pulpa dental»* no es favorable.

Así, el CHMP recomendó la revocación de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos contemplados en el anexo I.

Relación riesgo/beneficio

El CHMP consideró que el uso de los productos Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico se relaciona con un riesgo potencial de carcinogenicidad y necrosis tisular y muestra una escasa eficacia en la indicación aprobada.

El CHMP sometió a consideración los cambios en el resumen de características del producto y en el prospecto propuestos por los TAC a fin de reducir dichos riesgos y estimó que las medidas de minimización del riesgo no serían capaces de reducir adecuadamente los riesgos de reacciones adversas graves a un nivel clínicamente aceptable.

El CHMP, por tanto, concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen trióxido de arsénico no es favorable.

Fundamentos para la revocación de las autorizaciones de comercialización de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico

Considerando que:

- El CHMP ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico (ver anexo I).
- El CHMP ha tomado en consideración todos los datos disponibles sobre Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico, en relación con su genotoxicidad y

el riesgo de carcinogenicidad. Esto incluye las respuestas de los TAC, los datos de que disponían los Estados miembros y las publicaciones científicas que están disponibles desde las autorizaciones de comercialización iniciales.

- El CHMP ha tenido en cuenta la genotoxicidad del trióxido de arsénico y el hecho de que su uso se relaciona con un posible riesgo de carcinogenicidad y con reacciones adversas graves como la necrosis tisular que en ocasiones deja secuelas.
- El CHMP ha estimado que las medidas adicionales de minimización del riesgo propuestas por los titulares de las autorizaciones de comercialización no serán capaces de reducir adecuadamente el riesgo de carcinogenicidad y de reacciones adversas graves a un nivel clínicamente aceptable.
- El CHMP ha estimado que los datos de eficacia disponibles, incluyendo los que están disponibles desde las autorizaciones de comercialización iniciales de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico en esta indicación aprobada, eran escasos.
- El CHMP ha tenido en cuenta la postura de los TAC por cuanto habían presentado todos los datos disponibles y no les era posible ofrecer datos adicionales para demostrar los beneficios clínicos de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico en la indicación de desvitalización tópica indolora de la pulpa dental.
- Por tanto y a la vista de los datos disponibles, el CHMP ha llegado a la conclusión de que la genotoxicidad, el riesgo de carcinogenicidad y la necrosis tisular asociados al uso de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico en la desvitalización tópica indolora de la pulpa dental superan los limitados beneficios.

En consecuencia, el CHMP ha llegado a la conclusión de que la relación beneficio/riesgo de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical y denominaciones asociadas para uso tópico no es favorable.

Por ello, de acuerdo con el artículo 32 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP ha recomendado la revocación de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos contemplados en el anexo I conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.