

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tühistamise alused

Teaduslikud järeldused

Toopiliseks kasutuseks ettenähtud ravimite Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ja sarnaste nimetuste teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

Toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ja sarnased nimetused on näidustatud hambapulbi toopiliseks valutuks devitaliseerimiseks. Need ravimid sisaldavad arseentrioksiidi, mida kasutatakse pulbi kauterisatsiooniks (hambapulbi nekroos).

Müügiloa hoidjad (Septodont ja A.T.O. Zizine) uurisid asjakohast kirjandust, mis näitas arseentrioksiidi kasutusega seotud võimalikku genotoksilisust. Samal ajal tegid müügiloa hoidjad Caustinerf arsenicali hambapasta ekstraktiga uued genotoksilisuse uuringud (Amesi test ja *in vitro* mikrotooma test) ja ainult *in vitro* mikrotooma testi tulemused olid positiivsed.

Genotoksilisuse nende positiivsete tulemuste (klastogeensus) põhjal teavitasi müügiloa hoidjad pädevaid asutusi võimalikust raskest mõjust ravimite kasulikkuse ja riski suhtele.

Müügiloa hoidja moodustas juunis 2013 ekspertide rühma, et kirjeldada riske ja hinnata täiendavalt kõnealuse ravimi müügilubade võimaliku muutmise vajadust. Ekspertide rühm otsustas, et ravimi kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

Müügiloa hoidjad esitasid seejärel kiireloomulise ohutuspiirangu taotluse nende riikide pädevatele asutustele, kus ravimitel on müügiluba, ja soovitasid:

- piirata näidustust teise valiku kasutusega;
- lisada vastunäidustus kasutamise kohta lastel, rasedatel ja imetavatel naistel;
- rõhutada ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohases lõigus, et ei saa välistada kantserogeensususe riski ning on periodontaalsete kudede nekroosi risk.

Prantsusmaa pädeva asutuse arvamusel ei ole müügiloa hoidjate pakutud ravimi omaduste kokkuvõtete muudatused genotoksilisuse andmeid ja ekspertide rühma soovitusi arvestades vastuvõetavad ega sobivad.

Prantsusmaa pädev asutus tegi esildise inimravimite komiteele, et komitee esitaks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt arvamuse selle kohta, kas toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste müügiload tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Inimravimite komitee alustas 24. oktoobril 2013 toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste esildismenetlust.

Hindamise ajal arvestas inimravimite komitee müügiloa hoidjate esitatud kõiki saadaolevaid andmeid, kirjanduses avaldatut ning liikmesriikidele saadaolevaid andmeid.

Prekliiniline ja kliiniline ohutus

Müügiloa hoidjad esitasid prekliinilistest, kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgse kogemuse käigus kogutud kõigi saadaolevate andmete ulatusliku ülevaate. Läbi vaadati genotoksilisuse risk, sealhulgas viljakus, loote areng ja arseentrioksiidi indutseeritud kantserogeensus.

Üksikasjalikult analüüsiti klastogeensususe ja/või aneugeensususe riske, mida peetakse somaatiliste rakkude mõjutamise korral vähi riskiteguriteks; samuti analüüsiti teratogeensususe, embrüotoksilisuse / spontaansete abortide ja meeste viljakuse kahjustamise riski, kui on mõju idurakkudele.

Müügiloa hoidjad tegid *in vitro* katsed, et hinnata ravimi Caustinerf arsenical genotoksilisust, ja esitasid ulatuslikud läbivaatuse tulemused, mille koostas toksikoloogia ekspert arseeniühendite mõju kohta somaatilistele rakkudele. Kuna Caustinerf arsenicali või Yranicid arsenicali reproduktiivtoksilisust loomadel

ei ole uuritud, esitasid müügiloa hoidjad teaduslikus kirjanduses saadaolevate andmete lühiülevaate anorgaanilise arseeni mõjude kohta reproduktiivsusele.

Inimravimite komitee otsustas, et arseentrioksiid:

- on närilistel *in vitro* ja *in vivo* genotoksiline (klastogeensus), mis ei võimalda aktiivse kontsentratsiooni saavutamiseks kasutada ohutut arseentrioksiidi kogust;
- on inimestel kantserogeenne, nagu on märkinud Rahvusvaheline Vähiuurimise Agentuur (IARC) (1. rühm);
- mõjutab idurakke ja on loomadel ning inimestel reproduktiivtoksiline.

Inimravimite komitee on arvamusel, et ei saa välistada Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja teiste ravimitega seostatud üldist vähiriski, loote varast surma ja mõju viljakusele ning müügiloa hoidjate pakutud riskivähendamismeetmed ei võimalda hoida ära mõju viljakusele.

Lisaks tõstsid müügiloa hoidjad pärast müügiloa andmist toetava toimiku läbivaatamist esile uut teavet arseeni süsteemse passaaži kohta, mida ei saa välistada. Esitatud uuring näitas arseeni madalat, kuid mõõdetavat süsteemset sisaldust pärast dentaalset kasutust. Kantserogeensususe riski tekitab arseeni lokaalne või süsteemne passaaž. Inimravimite komitee on seisukohal, et teatatud süsteemne kokkupuude suurendab varasemat ravimite võimaliku genotoksilisuse probleemi.

Inimravimite komitee kaalus ka müügiloa hoidjate esitatud teatatud juhtumite ülevaadet, mis hõlmab nii ülemaailmse ohutusandmebaasi ohutusandmeid kui ka avaldatud kirjandust ja liikmesriikidele saadaolevaid andmeid.

Müügiloa hoidjad ei ole lähiminevikus teinud hambapastas sisalduva arseentrioksiidiga kliinilisi uuringuid.

Inimravimite komitee kinnitab, et

- ükski kliinilise praktika juhisi ei toeta arseeniga hambapasta kasutust;
- teatatud on mitmest osteonekroosi, pehme koe ja dentaalse nekroosi, luu fistuli ja igeme värvi muutuse juhtumist, mida peetakse rasketeks kõrvalnähtudeks, mille ravimine on väga keeruline;
- periodontaalse koe nekroosi risk on suur, võrreldes teiste raskete kõrvalnähtudega, ja periodontaalse koe nekroos koos nakkuslike tüsistustega on jätkuvalt väga raske teadaolev kõrvalnäht, mida on olenemata ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovistest raske ravida ja keeruline reguleerida.

Kantserogeensususe ja koe nekroosi riskide edasiseks käsitlemiseks ning vastusena inimravimite komitee välja toodud lahendamata probleemidele pakkusid müügiloa hoidjad välja täiendavad riskivähendamismeetmed.

- Ravimiteabe lõikude 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 ja ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 5.3 muudatused:
 - piirata näidustusi viimase valiku kasutusega, st olukordades, kus anesteesia meetodid ei ole saadaval või neid ei saa Euroopa Liidus patsientidel kasutada;
 - lisada vastunäidustus ravimite kasutamise kohta lastel, rasedatel ja imetavatel naistel;
 - jõustada muudetud näidustused ja kohalikud tingimused, ravitud hambaaukude täitmine, et minimeerida materjali otsest leket ja arseeni difusiooni, vähendada kokkupuudet (3 päeva 7 asemel), jälgides patsienti hoolikalt ja hoiatades valu tekkimise eest;
- Teabe jagamine tervishoiutöötajatele kasutusjuhiste kohta (tervishoiutöötajatele ettenähtud teabe- ja õppevahendite kaudu).
- Teha ravimikasutamisuuring, et kinnitada näidustuse mõistmine, tervishoiutöötajate teadlikkus ohutusprobleemidest ja ravimi omaduste kokkuvõttesse lisatud vähendamismeetmetest seoses

näidustuse piiramisega, uus hoiatus seoses ravimi kasutamisega muul ajal (nt kui kasutatakse piiratud näidustust / 6 kuud pärast kasutamist / 18 kuud pärast kasutamist).

- Teatatud juhtumite jälgimine ja analüüsimine, sealhulgas spetsiaalne küsimustik, et koguda tõendeid ravimi näidustuse (kasutamine teise valikuna), hambaaugu täitmise ja kasutamise kestuse kohta.

Pärast saadaolevate andmete ja müügiloa hoidjate pakutud riskivähendamismeetmete hindamist on inimravimite komitee arvamusel, et osteonekroosi, pehme koe ja dentaalse nekroosi, luu fistuli ja igemete värvi muutuse riske on väga raske vähendada või vältida. Isegi parimate tavadega ei saa nekrootilisi kõrvaltoimeid hammaste anatoomia spetsiifilisuse või juhusliku lekke tõttu välistada.

Lisaks on inimravimite komitee arvamusel, et nekroosi riski leevendamiseks pakutud meetmed ei erine eriti praegustest soovistest ja üldistest teadmistest ravimi kasutustingimuste kohta ning need meetmed ei ole piisavalt tõhusad ravimitega seotud riski leevendamiseks.

Ravimikasutamisuuringuga seoses on inimravimite komitee arvamusel, et arseentrioksiidi kasutamine patsientidel ei ole eetilisel vastuvõetav, sest ekspertide rühm järeldas, et ravimiga tekib genotoksilisuse, reproduktiivtoksilisuse ja kantserogeensuse risk.

Kokkupuute vähendamist 7 päevalt 3-le ei pea inimravimite komitee vastuvõetavaks, sest pooled turustamisjärgsel perioodil teatatud periodontaalse nekroosi juhtumid esinesid 3 päeva jooksul.

Inimravimite komitee ei pea ravimi hinnangulist kasulikkust ja olemasolevaid ohutumaid ravivõimalusi arvestades seda riski vastuvõetavaks.

Efektiivsus

Ravimi efektiivsus põhineb ülalmainitud ühel väikesel mittevõrdleval perspektiivuurinul aastast 1969, mille hinnang oli pulbi valutu devitaliseerimise efektiivsus optimaalsete kasutustingimuste korral 88%.

Inimravimite komitee märgib, et

- efektiivsus oli kõrge juhtumitel, kus ravim ei puutunud pulbiga otseselt kokku;
- mitme kõrvaltoime puhul on teatatud toime puudumisest.

Uuringu ülesehitus ja uurimisaluste väike arv ei võimalda hinnata efektiivsust usaldusväärset, nii et seda saaks võrrelda praeguse standardraviga. Lisaks märkis inimravimite komitee ohutuse hindamise kohta, et see lühike uuring ei kinnita arseni lekke puudumist, granuloomide moodustumise puudumist või luutiheduse vähenemist.

Viimasena märkis inimravimite komitee, et ükski riiklik, Euroopa ega rahvusvaheline juhised ei toeta kliinilises praktikas arseni sisaldava hambapasta kasutamist. Saadaval võivad olla muud meetodid (nt mitmed lokaal- või regionaalnesteesia meetodid, üldnesteesia, sissehingatav gaas).

Üldine järeldus

Olles kaalunud kõiki toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste prekliiniliste, kliiniliste uuringute, kirjanduse avaldatud ja turustamisjärgse kogemuse käigus kogutud saadaolevaid andmeid, mille müügiloa hoidjad esitasid kirjalikult või suuliste selgituste käigus, otsustas komitee, et toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetustega on seotud kantserogeensuse riskid ja rasked nekrootilised kõrvalnähud, mis võivad olla eluohtlikud.

Komitee oli arvamusel, et arseentrioksiidi süsteemse kokkupuute genotoksilised, kantserogeensed ja reproduktiivtoksilised mõjud koos teadmatusega arseentrioksiidi dentaalse kasutuse süsteemse kokkupuute ulatuse kohta ei ole vastuvõetavad. Lisaks on komitee arvamusel, et koe nekroosi riski ei saa välistada isegi hoolika dentaalse praktika ja ravimi omaduste kokkuvõtte pakutud soovistega.

Arutelude käigus kaaluti müügiloa hoidja pakutud riskivähendamismeetmeid, näiteks ravimiteabe muudatused (kasutuspiirangud, vastunäidustuste lisamine kasutamise kohta lastel, rasedatel ja imetamise ajal), teabematerjalid ja loa saamisele järgnevad ohutusuuringud. Inimravimite komitee on arvamusel, et need riskivähendamismeetmed ei vähenda nende ravimitega seotud riske piisavalt.

Olemasolevate efektiivsuse andmete läbivaatamine (sh pärast algse müügiloa saamist kogutud andmed) näitas toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste piiratud efektiivsust kinnitatud näidustuste puhul. Seega ei tõenda see, et ravim on patsientide jaoks kasulik, eriti praeguse ravistrateegia kontekstis, kus pulbi devitaliseerimise ja analgeesia meetodid on oluliselt paranenud ning saadaval on ohutumad ravivõimalused.

Müügilubade hoidjad kinnitasid, et esitatud on kõik saadaolevad andmed ja neil ei ole võimalik esitada lisaandmeid, et tõendada lokaalses anestesias toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste kliinilist kasulikkust. Inimravimite komitee arvestas müügiloa hoidja seisukohta.

Viimasena märkis inimravimite komitee, et praegune rahvusvaheline konsensus küsimuses, et arseentrioksiidi *kantserogeense mõju kohta inimestele on piisavalt tõendeid* ja arseentrioksiid sisaldusele joogivees on ranged piirangud, ei toeta enam arseentrioksiidi kasutamist ravimeetodina.

Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe näidustuseks *hambapulbi toopilise valutu devitaliseerimine* ei ole soodne.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee tühistada I lisas toodud ravimite müügiload.

Kasulikkuse ja riski suhe

Inimravimite komitee leidis, et toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ja sarnased nimetused on seotud võimaliku kantserogeensuse ja koe nekroosi riskiga ning nende efektiivsus on heakskiidetud näidustustel piiratud.

Inimravimite komitee kaalus müügiloa hoidjate pakutud ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehe muudatusi nende riskide leevendamiseks ning jõudis järeldusele, et need riskivähendamismeetmed ei ole raskete kõrvalnähtude riskide kliiniliselt vastuvõetava tasemeni vähendamiseks piisavad.

Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et arseentrioksiidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste müügilubade kehtetuks tunnistamise alused

Võttes arvesse, et:

- inimravimite komitee viis läbi toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik saadaolevad andmeid toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste kohta, mis on seotud genotoksilisuse ja kantserogeensuse riskiga. See hõlmas müügiloa hoidjate vastuseid, liikmesriikidele saadaolevaid andmeid ja avaldatud kirjandust, mis on pärast algset müügiloa andmist teatavaks saanud;
- inimravimite komitee arvestas arseentrioksiidi genotoksilisust ja et selle kasutust on seostatud kantserogeensuse võimaliku riski ja raskete kõrvalnähtudega, nagu koe nekroos, mis võivad olla eluohtlikud;

- inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidjate pakutud täiendavad riskivähendamismeetmed ei ole piisavad kantserogeensuse riski ja raskete kõrvalnähtude vähendamiseks kliiniliselt vastuvõetavale tasemele;
- inimravimite komitee leidis, et saadaolevad efektiivsuse andmed, sh andmed, mis on teatavaks saanud pärast toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste algse müügiloa andmist, on piiratud;
- inimravimite komitee arvestas müügiloa hoidja seisukohta, et esitatud on kõik saadaolevad andmed ning hambapulbi toopiliseks valutuks devitalizeerimiseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste kliinilise kasulikkuse kohta ei saa rohkem andmeid esitada;
- inimravimite komitee järeldas seetõttu, et saadaolevaid andmeid arvestades on hambapulbi toopiliseks valutuks devitalizeerimiseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetustega seotud genotoksilisuse, kantserogeensuse ning koe nekroosi risk suurem kui ravimi piiratud kasulikkus.

Sellest tulenevalt otsustas inimravimite komitee, et toopiliseks kasutuseks ettenähtud Caustinerf arsenicali, Yranicid arsenicali ja sarnaste nimetuste riski ja kasulikkuse suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 32 tühistada kõik I lisas toodud ravimite müügiloa vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 116.