

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το δεοξυχολικό οξύ, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Διεξήχθη μια αναλυτική ανασκόπηση της Βάσης Δεδομένων Κλινικών Δοκιμών για συμβάματα ουλοποίησης, με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από όλες τις 16 ολοκληρωμένες επεμβατικές μελέτες ATX-101. Ανακτήθηκαν έντεκα περιστατικά από Κλινικές Δοκιμές (10 περιστατικά στην ομάδα θεραπείας και 1 περιστατικό στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Σε τρία από αυτά τα άτομα παρουσίασαν Ουλή, σε δύο περιστατικά αναφέρθηκε Ουλή της θέσης ένεσης, πέντε άτομα παρουσίασαν Ίνωση της θέσης ένεσης και ένα άτομο ανέφερε Εφελκίδα της θέσης ένεσης. Στα τρία περιστατικά όπου τα συμβάματα Ουλής και Ουλής της θέσης ένεσης θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται με το φάρμακο της μελέτης, τα άτομα είχαν προηγουμένως παρουσιάσει Έλκος της θέσης ένεσης.

Τα αποτελέσματα από μια συγκεντρωτική αναζήτηση στη Διεθνή Βάση Δεδομένων Ασφάλειας της Allergan απέδωσαν 43 περιστατικά ενδεικτικά συμβαμάτων ουλοποίησης, για τα οποία οι προτιμώμενοι όροι (PT) που αναφέρθηκαν από την πλειοψηφία (οι 5 πρώτοι) ήταν: Ουλή της θέσης ένεσης (11 περιστατικά), Ουλή (7 περιστατικά), Εφελκίδα της θέσης ένεσης (6 περιστατικά), Εντύπωμα (4 περιστατικά) και Ατροφία της θέσης ένεσης (3 περιστατικά). Σε 11 περιστατικά αναπτύχθηκε ουλοποίηση δέρματος είτε μετά από Έλκος της θέσης ένεσης, Νέκρωση/Νέκρωση μαλακών μορίων είτε, σε ένα περιστατικό, μετά από Δερματική αλλοίωση. Η συσχέτιση μεταξύ λανθασμένης χορήγησης φαρμάκων και ουλής της θέσης ένεσης αξιολογήθηκε σε 8 περιστατικά. Τρία περιστατικά δεν ανέφεραν συμβάματα σχετικά με την αξιολόγηση σήματος ουλοποίησης και δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση δεδομένων.

Βρέθηκαν δύο άρθρα στη βιβλιογραφία που ανέφεραν ουλοποίηση της θέσης ένεσης. Στο ένα άρθρο, (Ramirez et al. 2019) παρουσιάζονται δύο περιστατικά, όπου προέκυψαν μόνιμες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από ένεση με DCA συμπεριλαμβανομένων εσχάρων, υπερτροφικής ουλής και μόνιμων ατροφικών ουλών. Ένας από τους ασθενείς που παρουσιάστηκαν ανέπτυξε «τραύμα και εσχάρα» ημέρες μετά από την ένεση. Σε έναν δεύτερο ασθενή, ένα μήνα μετά τη δεύτερη συνεδρία θεραπείας, παρατηρήθηκαν πολλαπλές ατροφικές ουλές στο μπροστινό τμήμα του λαιμού του ασθενή, που ήταν πιο εμφανείς κατά την υπερέκταση του λαιμού του ασθενή, οι οποίες αντιστοιχούσαν στις θέσεις ένεσης του DCA. Σε ένα δεύτερο άρθρο από τη βιβλιογραφία (Sachdev et al. 2018), οι συντάκτες περιγράφουν το συμβάν μιας σκληρυμένης ερυθματώδους γραμμικής πλάκας κατά μήκος της κάτω γνάθου, μετά από ένεση DCA μέσα στην προσωπική αρτηρία η οποία προκάλεσε νέκρωση δέρματος.

Με βάση τη συγκεντρωτική ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων και τη βιολογική ευλογοφάνεια, υπάρχουν επαρκή στοιχεία αιτιώδους συνάφειας μεταξύ της εμφάνισης Ουλοποίησης της θέσης ένεσης και της χρήσης δεοξυχολικού οξέος. Με βάση την παρούσα αξιολόγηση, συνιστάται η προσθήκη στις πληροφορίες του προϊόντος του συμβάματος Ουλοποίησης της θέσης ένεσης. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρότεινε να συμπεριληφθεί αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνότητα «όχι συχνή» με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το δεοξυχολικό οξύ, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δεοξυχολικό οξύ παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που emπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν).

Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεοξυγολικό οξύ και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες των εθνικά εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

<...>

Ενέσεις επί ή πλησίον ευάλωτων περιοχών

<...>

Πρέπει να αποφεύγεται η ακούσια ενδοδερμική ή ενδομυϊκή ένεση. Το Belkyra θα πρέπει να χορηγηθεί με ένεση στο μέσο του υποδόριου λιπώδους ιστού μεταξύ δερμίδας και πλατύσματος στην υπογενειδία περιοχή. Ακατάλληλες τεχνικές ένεσης, όπως χορήγηση ένεσης επιφανειακά ή ενδαγγειακά και χωρίς χρήση πλέγματος επισήμανσης δέρματος, μπορεί να προκαλέσουν εξέλκωση και νέκρωση του δέρματος, **καθώς και ουλοποίηση (βλ. παράγραφο 4.8)**. Κατά την ένεση, η βελόνα δεν θα πρέπει να αποσυρθεί από το υποδόριο λίπος, καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος διαδερμικής έκθεσης και πιθανής δερματικής εξέλκωσης και νέκρωσης. Το Belkyra δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγηθεί ξανά σε περίπτωση εξέλκωσης ή νέκρωσης της θέσης ένεσης.

- **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να προστεθούν στην Κατηγορία/οργανικό σύστημα «Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης» με συχνότητα «όχι συχνές»:

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Θέση ένεσης: Αλωπεκία, κνίδωση, έλκος, υπερευαισθησία, <u>ουλή**</u>
---	------------	---

<...>

**** Ουλοποίηση της θέσης ένεσης έχει αναφερθεί ως αποτέλεσμα της εξέλκωσης ή νέκρωσης του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4) και ως ουλώδης ιστός μετά την ένεση.**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το BELKYRA**

<...>

Μπορεί να προκληθεί βλάβη των ιστών γύρω από την περιοχή θεραπείας (π.χ. δερματική διάβρωση, εξέλκωση, νέκρωση). **Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ουλοποίηση.** Εάν παρατηρηθεί εξέλκωση ή νέκρωση, δεν πρέπει ποτέ να σας χορηγηθεί ξανά θεραπεία με Belkyra (βλ. παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρούν πλήρως χωρίς μόνιμες επιδράσεις και χωρίς θεραπεία.

- **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

- Ενδέχεται να προκληθεί προσωρινός τραυματισμός νεύρων στη γνάθο, με αποτέλεσμα ανομοιόμορφο χαμόγελο ή αδυναμία των μυών του προσώπου.
- Μπορεί να προκληθεί βλάβη των ιστών γύρω από την περιοχή θεραπείας (π.χ. διάβρωση δέρματος, εξέλκωση, νέκρωση). **Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ουλοποίηση.**

Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή το νοσηλευτικό προσωπικό.

<...>

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης:

- <...>
- **ουλή**

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Δεκέμβριο του 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παρατηρημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	24 Ιανουαρίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	25 Μαρτίου 2021