

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet deoksükoolhappe perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Tehti kliiniliste uuringute andmebaasi põhjalik ülevaade armidest, mis põhines kõigil 16 lõpetatud interventsiooniuringul ATX-101 kogutud kumulatiivsetel andmetel. Kliinilistest uuringutest saadi 11 juhtumit (10 juhtu ravirühmas ja 1 juht platseeborühmas). Kolmel neist uuringus osalejatest tekkis arm, kahel juhul teatati süstekoha armist, viiel uuringus osalejel süstekoha fibroos ja ühel uuringus osalejel süstekoha kärn. Kolmel juhul, kui armi ja süstekoha armi juhte peeti uuringuravimiga seotuks, esines uuringus osalejatel varem süstekoha haavandeid.

Allergani ülemaailmse ohutuse andmebaasi kumulatiivse otsingu tulemused andsid 43 juhtu, mis viitasid armistumisega seotud sündmustele, millest enamik teatatud PT-dest (top 5) olid: Süstekoha arm (11 juhtu), arm (7 juhtu), süstekoha kärn (6 juhtu), lohk (4 juhtu) ja süstekoha atroofia (3 juhtu). 11 juhul tekkisid nahale armid pärast süstekoha haavandumist, nekroosi / pehmete kudede nekroosi, ning ühel juhul pärast nahakahjustust. Ravivigade seost süstekoha armiga hinnati 8 juhul. Kolmel juhul ei teatatud armi ohumärkide hindamise olulistest sündmustest ja neid ei kaasatud andmete analüüsi.

Leiti kaks kirjandusartiklit, mis kajastasid süstekoha armistumist. Ühes artiklis (Ramirez et al. 2019) on välja toodud kaks juhtumit, kus püsivad kõrvaltoimed ilmnesid pärast DCA süstimist, sealhulgas nahapunetus, hüpertroofiline arm ja püsivad sissevajanud armid. Ühel kirjeldatud patsiendil tekkis mõni päev pärast süsti „haav ja tume kärn“. Teisel patsiendil märgati kuu aega pärast teist ravikuuri kaela esiosal mitmeid sissevajanud arme, mis olid kõige märgatavamad patsiendi kaela tugeval välja sirutamisel ja vastasid DCA süstekohtadele. Teises kirjandusartiklis (Sachdev et al. 2018) kirjeldavad autorid kõvastunud erütematoosse lineaarse nahapaksendi tekkimist mööda alalõualuud pärast näoarterisse DCA süstimist, mis põhjustab naha nekroosi.

Olemasolevate andmete ja bioloogilise usutavuse kumulatiivse ülevaate põhjal on piisavalt tõendeid põhjusliku seose kohta süstekoha armistumise ja deoksükoolhappe kasutamise vahel. Selle hindamise põhjal on soovitatav lisada ravimiteabesse süstekoha armistumise kõrvaltoime. Müügiloa hoidja tegi kliiniliste uuringute andmete põhjal ettepaneku loetleda see kõrvaltoime sagedusega „aeg-ajalt“.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Deoksükoolhappe kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et deoksükoolhapet sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele deoksükoolhapet sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

<...>

Süstid haavatavates piirkondades või nende lähedal

<...>

Hoolikalt tuleks vältida tahtmatut naha- või lihasesisest süstimist. Belkyra't peaks süstima lõuatsialuses piirkonnas kaelanahalihase peal asuva nahaaluse rasvkoe poolde sügavusse. Ebaõiged süstimisvõtted, nagu pindmine süstimine, süstimine veresoonde ja süstimine ilma naha märgistamise ruudustikuta, võivad põhjustada nahahaavandite ja nekroosi **ning armistumise tekkimist (vt lõik 4.8)**. Süstimise ajal ei tohi nõela nahaalusest rasvast välja tõmmata, kuna see võib suurendada nahasisese kokkupuute ning võimaliku naha haavandumise ja nekroosi riski. Kui tekib süstekoha haavand või süstekoha nekroos, ei tohi Belkyra't uuesti manustada.

- **4.8 Kõrvaltoimed**

Tavaravi üldiste häirete ja manustamiskoha reaktsioonide alla tuleb sagedusega „aeg-ajalt“ lisada järgmised kõrvaltoimed:

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Süstekohas: Alopeetsia, urtikaaria, haavand, ülitundlikkus, arm**
---	-----------	--

<...>

**** Süstekoha armistumisest on teatatud naha haavandumise või nekroosi (vt lõik 4.4) ja süstimisjärgse armkoe tagajärjel.**

Pakendi infoleht

Pakendi infoleht

- **2. Mida on vaja teada enne BELKYRA kasutamist**

<...>

Ravitava piirkonna ümbruses võib tekkida koekahjustus (st nahaerosioon, -haavandid, -nekroos). **Selle tulemus võib olla armistumine**. Haavandite või nekroosi tekkimisel ei tohi Belkyra'ga enam kunagi ravida (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Need kõrvaltoimed on täielikult kadunud ilma püsivate mõjudeta ja ilma ravita.

- **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

- Esineda võib ajutine lõualuu närvikahjustus, mis põhjustab ebaühtlast naeratust või näolihaste nõrkust.
- Ravitava piirkonna ümbruses võib tekkida koekahjustus (st nahaerosioon, -haavandid, -nekroos).
Selle tulemus võib olla armistumine.

Ükskõik milliste eespool nimetatud kõrvaltoimete esinemisel võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega.

<...>

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

Süstekohta reaktsioonid:

- <...>
- **Arm**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menefluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menefluste koordineerimisrühma koosolek detsembris 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	24. jaanuar 2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	25. märts 2021