

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt deoksikoolihappoa koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kliinisen tutkimuksen tietokannasta tehtiin kattava arpeutumistapahtumien katsaus kaikista 16 loppuun saatetusta ATX-101-interventiotutkimuksesta saatujen kumulatiivisten tietojen perusteella. Kliinisistä tutkimuksista nostettiin esiin 11 tapausta (10 tapausta hoitoryhmässä ja 1 tapaus lumelääkeryhmässä). Kolmessa tapauksessa tutkittavalla ilmeni arpi, kahdessa tapauksessa ilmoitettiin injektiokohdan arvesta, viidellä tutkittavalla ilmeni injektiokohdan fibroosia ja yksi tutkittava ilmoitti injektiokohdan ruvesta. Niissä kolmessa tapauksessa, joissa arven ja injektiokohdan arpeutumistapahtuman katsottiin liittyvän tutkimuslääkkeeseen, tutkittavilla oli aiemmin ilmennyt injektiokohdan haavauma.

Allergian globaaliin turvallisuustietokantaan tehdyn kumulatiivisen haun tulokset käsittivät 43 tapausta, jotka viittasivat arpeutumistapahtumiin. Suurimmassa osassa niistä ilmoitettiin seuraavista haittavaikutuksista (5 yleisintä haittavaikutusta – suositeltavat termit): injektiokohdan arpi (11 tapausta), arpi (7 tapausta), injektiokohdan rupi (6 tapausta), sisäänvetäymä (4 tapausta) ja injektiokohdan atrofia (3 tapausta). 11 tapauksessa ihon arpeutumista ilmeni joko injektiokohdan haavauman, nekroosin/pehmytkudosnekroosin tai (yhdessä tapauksessa) iholeesion jälkeen. Lääkityspoikkeamien ja injektiokohdan arven välistä yhteyttä arvioitiin 8 tapauksessa. Kolmessa tapauksessa ei ilmoitettu arpeutumissignaaliarvioinnin kannalta merkityksellisistä tapahtumista, eikä niitä sisällytetty tietanalyysiin.

Kirjallisuudesta löydettiin kaksi artikkelia, joissa ilmoitettiin injektiokohdan arpeutumisesta. Yhdessä artikkelissa (Ramirez et al. 2019) esitellään kaksi tapausta, joissa ilmeni pysyviä haittataapantumia deoksikoolihappoinjektion jälkeen, mukaan lukien kohdan peittävä karsta, hypertrofinen arpi ja pysyviä sisäänpainuneita arpia. Yhdelle artikkelissa esitellylle potilaalle kehittyi ”haava ja peittävä karsta” päiviä injektioin jälkeen. Toisella potilaalla havaittiin kuukausi toisen hoitokerran jälkeen kaulan etuosassa useita sisäänpainuneita arpia, jotka olivat erityisen näkyviä, kun potilaan kaulaa ylijennettiin. Arvet olivat samoissa kohdissa, joihin deoksikoolihappoinjektiot oli annettu. Toisessa kirjallisuudesta löytyneessä artikkelissa (Sachdev et al. 2018) kirjoittajat kuvaavat kovettuneen, punoittavan, alaleukaluuta seuraavan lineaarisen plakin tapausta, joka ilmeni kasvovaltimoon annetun ja ihonekroosia aiheuttaneen deoksikoolihappoinjektion jälkeen.

Saatavilla olevien tietojen kumulatiivisen katsauksen ja biologisen todennäköisyydenperusteella injektiokohdan arpeutumisen ja deoksikoolihapon käytön syy-yhteydestä on tarpeeksi näyttöä. Tämän arvion perusteella suositellaan, että valmistetietoihin lisätään injektiokohdan arpeutumisen tapahtuma. Myyntiluvan haltija ehdotti, että tämän haittavaikutuksen esiintymistiheydeksi merkitään kliinisten tutkimustietojen perusteella ”melko harvinainen”.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Deoksikoolihappoa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että deoksikoolihappoa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin deoksikoolihappoa sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä

EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~).

Valmisteyhteenvedo

- **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

<...>

Injektiot anatomisesti herkille alueille tai niiden lähelle

<...>

Erityisesti on kiinnitettävä huomiota tahattoman ihonsisäisen tai lihaksensisäisen injektion välttämiseen. Belkyra on injektoitava keskelle leuankärjenalaisen alueen ihonalaista pre-platysmaalista rasvakudosta. Vääränlainen injektiotekniikka, kuten pinnallinen injektio, injektointi verisuoniin ja injektointi ilman ihonmerkintäruudukkoa, voi aiheuttaa ihon haavautumista ja nekroosia **sekä arpeutumista (ks. kohta 4.8)**. Injektion aikana neulaa ei saa vetää pois ihonalaisesta rasvasta, sillä tämä voi lisätä ihonsisäisen altistuksen ja ihon mahdollisen haavautumisen ja nekroosin riskiä. Belkyra-valmistetta ei koskaan saa antaa uudelleen, jos injektio kohdassa ilmenee haavaumia tai nekroosia.

- **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat -kohtaan esiintymistiheydellä ”melko harvinainen”:

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	melko harvinainen	injektio kohta: karvattomuus, nokkosihottuma, haavauma, yliherkkyys, <u>arpi**</u>
---	-------------------	---

<...>

**** Injektio kohdan arpeutumisesta on ilmoitettu ihon haavauman tai nekroosin seurauksena (ks. kohta 4.4) ja injektion jälkeisenä arpikudoksena.**

Pakkausseloste

Pakkausseloste

- **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät BELKYRA-valmistetta**

<...>

Kudosvaurioita (kuten ihon vaurioituminen, haavaumat, kuolio) voi esiintyä hoidetun alueen ympärillä. **Tämä voi aiheuttaa arpeutumista.** Mikäli haavaumia tai kuoliota ilmenee, sinulle ei koskaan saa antaa Belkyra-hoitoa uudelleen (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

~~Nämä haittavaikutukset ovat hävinneet kokonaan ilman pysyviä vaikutuksia ja ilman hoitoa.~~

- **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

- Ohimeneviä leuan hermovaurioita, jotka johtavat epäsymmetriseen hymyyn tai kasvolihaksien heikkouteen, voi esiintyä.
- Kudosvaurioita (kuten ihon vaurioituminen, haavaumat, kuolio) voi esiintyä hoidetun alueen ympärillä. **Tämä voi aiheuttaa arpeutumista.**

Jos koet mitä tahansa näistä haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

<...>

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä korkeintaan 1:llä 100:sta):

Injektiokohdan reaktiot:

- <...>
- **arpi**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous joulukuussa 2020
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	24.1.2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	25.3.2021