

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfisins

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matskýrslu PRAC um PSUR fyrir deoxýkólsýru eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Yfirgripsmikil endurskoðun var framkvæmd á gagnagrunni fyrir klínískar rannsóknir hvað varðar tilvik öra sem byggð var á heildargögnum úr öllum 16 ATX-101 inngripsrannsóknunum sem lokið var. Ellefu tilfelli voru fengin úr klínískum rannsóknum (10 tilfelli í meðferðarhópi og 1 tilfelli í lyfleysuhópi). Í þremur þeirra fengu einstaklingarnir ör, í tveimur tilfellum var greint frá öri á stungustað, fimm einstaklingar fengu trefjun á stungustað og einn einstaklingur greindi frá hrúðri á stungustað. Í þeim þremur tilfellum þar sem tilvik öra og öra á stungustað voru talin tengjast rannsóknarlyfinu, höfðu einstaklingarnir áður fengið sár á stungustað.

Niðurstöður úr heildarleit í alþjóðlegum öryggisgagnagrunni Allergan skilaði 43 tilfellum sem gáfu til kynna tilvik öra, meirihlutinn greindi frá fylgikvillum (efstu 5) sem voru: Ör á stungustað (11 tilfelli), ör (7 tilfelli), hrúður á stungustað (6 tilfelli), dældun (4 tilfelli) og rýrnun á stungustað (3 tilfelli). Í 11 tilfellum myndaðist ör í húð eftir sár á stungustað, drep/drep í mjúkvef eða, í einu tilfelli, húðskemmd. Tengsl mistaka við lyfjagjöf og öra á stungustað voru metin í 8 tilfellum. Í þremur tilfellum var ekki greint frá tilvikum sem skipta máli fyrir merkjamatið (signal assessment) og þau voru ekki tekin með í gagnagreininguna.

Tvær heimildagreinar fundust þar sem greint var frá örmyndun á stungustað. Í einni grein (Ramirez et al. 2019) voru kynnt tvö tilfelli þar sem varanlegar aukaverkanir komu fram eftir inndælingu deoxýkólsýru, þar með talið brunaskorpa, ofvaxtarör og varanleg djúp ör. Einn af kynntu sjúklingunum myndaði „sár og brunaskorpu“ nokkrum dögum eftir inndælinguna. Hjá öðrum sjúklingi, einum mánuði eftir seinni meðferðarlotuna, varð vart við mörg djúp ör framan á hálsi sjúklingsins sem voru mest áberandi þegar teygt var á hálsi sjúklingsins og samsvaraði stungustöðum deoxýkólsýru. Í annarri heimildagreini (Sachdev et al. 2018) lýsa höfundar tilfelli þar sem hert striklaga skella með roðahúðskemmd kom fram meðfram kjálkanum eftir inndælingu deoxýkólsýru í andlitsæðina, sem olli drepri í húð.

Á grundvelli heildarendurskoðunar á fyrirliggjandi gögnum og líffræðilegum líkindum, liggja fyrir nægar vísbendingar um orsakasamhengi á milli örmyndunar á stungustað og notkunar deoxýkólsýru. Á grundvelli matsins er mælt með því að tilvikinu örmyndun á stungustað verði bætt við lyfjaupplýsingarnar. Markaðsleyfishafi lagði til að aukaverkunin yrði skráð með tíðnina sjaldgæfar á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstöðna fyrir deoxýkólsýru telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur deoxýkólsýru, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR-mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjendur um leyfi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda deoxýkólsýru og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

<...>

Inndælingar í eða nálægt viðkvæmum svæðum

<...>

Gæta skal varúðar til að forðast inndælingu í húð eða í vöðva fyrir slysn. Dæla skal Belkyra miðja vegu undir húð í fituvef flesjuvöðvans á svæðinu undir höku. Inndælingartækni sem ekki á við, svo sem grunnlæg inndæling, inndæling í blóðæðar og inndæling án húðmerkingar, getur valdið sáramyndun og drep í húð **sem og örmyndun (sjá kafla 4.8)**. Meðan á inndælingu stendur má ekki draga nálina úr undirhúðarfitunni, það gæti aukið hættuna á útsetningu húðar og hugsanlegri sáramyndun í húð og drep. Belkyra má aldrei gefa aftur ef sáramyndun eða drep á stungustað kemur fyrir.

- **4.8 Aukaverkanir**

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkuninni Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað með tíðnina sjaldgæfar:

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Stungustaður: Hártap, ofsakláði, sár, ofnæmi, ör**
---	------------	---

<...>

**** Tilkynnt hefur verið um örmyndun á stungustað af völdum sáramyndunar og dreps í húð (sjá kafla 4.4) og sem örvefur eftir inndælingu.**

Fylgiseðill

Fylgiseðill

- **2. Áður en byrjað er að nota BELKYRA**

<...>

Vefjaskemmdir umhverfis meðferðarsvæðið (þ.e. húðrof, sáramyndun, drep) geta komið fram. **Þetta getur valdið örmyndun.** Ef sáramyndun eða drep kemur fyrir, mátt þú aldrei aftur fá meðferð með Belkyra (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

Þessar aukaverkanir hafa allar gengið til baka að fullu án varanlegra áhrifa og án meðferðar.

- **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

- Skammvinnar taugaskemmdir í kjálka, sem valda ójöfnu brosi eða slappleika í andlitsvöðvum, geta komið fram.
- Vefjaskemmdir umhverfis meðferðarsvæðið (þ.e. húðrof, sáramyndun, drep) geta komið fram.
Þetta getur valdið örmyndun.

Ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum aukaverkunum skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða hjúkrunarfræðing.

<...>

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Viðbrögð á stungustað:

- <...>
- **Ör**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur desember 2020
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	24. janúar 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	25. mars 2021