

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par deoksiholskābes periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz apkopotajiem datiem, kas iegūti 16 pabeigtos intervences ATX-101 pētījumos, tika veikts visaptverošs klīnisko pētījumu datubāzes pārskats par rētu notikumiem. No klīniskajiem pētījumiem tika izgūti 11 gadījumi (10 gadījumi ārstēšanas grupā un 1 gadījums placebo grupā). Trīs gadījumos pētījumos iekļautām personām radās rēta, divos gadījumos tika ziņots par rētu injekcijas vietā, piecām personām radās fibroze injekcijas vietā, un viena persona ziņoja par kreveli injekcijas vietā. Trīs gadījumos, kad rētas un injekcijas vietas rētas notikumi tika uzskatīti par saistītiem ar pētāmām zālēm, pētījumos iekļautām personām jau iepriekš bija čūla injekcijas vietā.

Veicot kumulatīvu meklēšanu *Allergan* globālajā drošuma datubāzē, tika iegūti 43 gadījumi, kas liecināja par rētaudu veidošanās notikumiem, no kuriem vairums pacientu ziņojumu (5 galvenie) bija šādi: rēta injekcijas vietā (11 gadījumi), rēta (7 gadījumi), krevele injekcijas vietā (6 gadījumi), iedobums (4 gadījumi) un atrofija injekcijas vietā (3 gadījumi). 11 gadījumos ādas rētaudi veidojās pēc čūlošanās injekcijas vietā, nekrozes/mīksto audu nekrozes vai vienā gadījumā pēc ādas bojājuma. Saistība starp medicīniskām kļūdām un rētu injekcijas vietā tika novērtēta 8 gadījumos. Trijos gadījumos netika ziņots par notikumiem, kas bija būtiski rētu signāla novērtējumam, un tie netika iekļauti datu analīzē.

Tika atrastas divas publikācijas par rētaudu veidošanos injekcijas vietā. Vienā publikācijā (*Ramirez et al, 2019*) ir prezentēti divi gadījumi, kad pēc *DCA* injekcijas radās neatgriezeniskas blakusparādības, tostarp krevele, hipertrofiska rēta un paliekošas dziļas rētas. Vienam no pacientiem vairākas dienas pēc injekcijas radās “rēta un krevele”. Otram pacientam vienu mēnesi pēc otrā ārstēšanas kursa kakla priekšējā daļā tika konstatētas vairākas dziļas rētas, kas atbilda *DCA* injekcijas vietām un bija visvairāk pamanāmas, kad pacienta kakls bija pilnībā izstiepts. Otrā publikācijā (*Sachdev et al, 2018*) autori apraksta lineāru eritematozu indurācijas iekaisuma plankumu gar apakšžokli pēc *DCA* injekcijas sejas artērijā, kas izraisīja ādas nekrozi.

Pamatojoties uz pieejamo datu kumulatīvo pārskatu un bioloģisko ticamību, ir pietiekami pierādījumi par cēloņsakarību starp rētaudu veidošanos injekcijas vietā un deoksiholskābes lietošanu. Pamatojoties uz šo novērtējumu, zāļu informācijā ir ieteicams iekļaut blakusparādību - rētaudu veidošanās injekcijas vietā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks rosināja iekļaut šo blakusparādību ar sastopamības biežumu “retāk”, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par deoksiholskābi, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur deoksiholskābi, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur deoksiholskābi, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

<...>

Injekcijas jutīgās zonās vai pie tām

<...>

Jāizvairās no nejaušas intradermālas vai intramuskulāras injekcijas. *Belkya* jāinjicē pazodes zonā pirms platizmas zemādas taukaudos pa vidu. Nepareizas injicēšanas metodes, tādas kā virspusējas injekcijas, injekcijas asinsvados un injekcijas, neiezīmējot režģi uz ādas, var izraisīt ādas čūlošanos vai nekrozi, **kā arī rētaudu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu)**. Injicēšanas laikā adatu nedrīkst izvilkt no zemādas taukiem, jo tādējādi var paaugstināties intradermālas iedarbības un iespējamās ādas čūlošanās un nekrozes risks. *Belkya* nekad nedrīkst ievadīt atkārtoti, ja izveidojās nekroze vai čūlošanās injekcijas vietā.

- 4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Šādas blakusparādības ir jāpievieno orgānu sistēmu klasifikācijas grupā "Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā", sastopamības biežumu norādot kā "retāk".

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Injekcijas vieta: alopēcija, nātrene, čūla, hipersensitivitāte, <u>rēta**</u>
---	-------	--

<...>

**** Ir ziņots par rētaudu veidošanos injekcijas vietā ādas čūlošanās vai nekrozes rezultātā (skatīt 4.4. apakšpunktu) un kā pēcinjekcijas rētaudiem.**

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms *BELKYRA* lietošanas**

<...>

Var rasties audu bojājums ap ārstēšanas vietu (tas ir, ādas erozija, čūlošanās, nekroze). **Tā rezultātā var veidoties rētaudi.** Ja rodas čūlošanās vai nekroze, Jūs nekādā gadījumā vairs nedrīkstat saņemt ārstēšanu ar *Belkya* (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

~~Visas šīs blakusparādības pilnībā izzuda bez paliekošas ietekmes un bez ārstēšanas.~~

- 4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

- Var rasties pārejošs nerva bojājums žoklī, kas var izraisīt asimetrisku smaidu vai sejas muskuļu vājumu.
- Var rasties audu bojājums ap ārstēšanas zonu (tas ir, ādas erozija, čūlošanās, nekroze). **Tā rezultātā var veidoties rētaudi.**

Ja Jums rodas jebkuras no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medmāsu.

<...>

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

Reakcijas injekcijas vietā:

- <...>
- **Rēta**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada decembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 24. janvāris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 25. marts