

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за деоксихолева киселина научните заключения са, както следва:

Извършен е подробен преглед на базата данни за клинични изпитвания на събитията, свързани с образуване на белег, въз основа на кумулативните данни, събрани от всичките 16 завършени интервенционални проучвания на АТХ-101. Единадесет случая са получени от клинични изпитвания (10 случая в групата на лечение и 1 случай в групата с плацебо). В три от тези случаи участниците са получили белег, в два случая се съобщава за белег на мястото на инжектиране, петима участници са получили фиброза на мястото на инжектиране и един участник съобщава за струпей на мястото на инжектиране. В трите случая, при които събитията, свързани с образуване на белег и белег на мястото на инжектиране, се считат за свързани с изпитваното лекарство, участниците са получили преди това разязвяване на мястото на инжектиране.

Резултатите от кумулативно търсене в Глобалната база данни за безопасност на Allergan представят 43 случая, показателни за събития, свързани с образуване на белег, като повечето от съобщаваните предпочитани термини (най-честите 5) са: белег на мястото на инжектиране (11 случая), белег (7 случая), струпей на мястото на инжектиране (6 случая), хлътване (4 случая) и атрофия на мястото на инжектиране (3 случая). В 11 случая кожни белези възникват или след разязвяване на мястото на инжектиране, некроза/некроза на меките тъкани, или в един от случаите – кожна лезия. Връзката между лекарствени грешки и белег на мястото на инжектиране е оценена в 8 случая. В три случая не се съобщават събития от значение за оценката на сигнала за белег, и не са включени в анализа на данните.

Намерени са две статии от литературата, в които се съобщава за образуване на белег на мястото на инжектиране. В едната статия (Ramirez et al. 2019) са представени два случая, при които възникват постоянни НС след инжектиране на DCA, включително струпей, хипертрофичен белег и трайни хлътнали белези. Единият от представените пациенти е получил „рана и струпей“ дни след инжектиране. При втория пациент един месец след втората терапевтична сесия са забележани множество хлътнали белези по предната част на шията, най-забележими при хиперекстензия на шията на пациента, съответстващи на местата на инжектиране на DCA. Във втората статия от литературата (Sachdev et al. 2018) авторите описват събитие, свързано с образуване на втвърдена еритематозна линейна плака по долната челюст след инжектиране на DCA в лицевата артерия, предизвикващо кожна некроза.

Въз основа на кумулативния преглед на наличните данни и биологичната правдоподобност има достатъчно доказателства за причинно-следствена връзка между образуването на белези на мястото на инжектиране и употребата на деоксихолева киселина. На базата на тази оценка се препоръчва събитието „образуване на белег на мястото на инжектиране“ да бъде добавено в продуктовата информация. ПРУ предлага включването на тази НЛР с честота „нечести“ въз основа на данните от клинични изпитвания.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за деоксихолева киселина CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) деоксихолева киселина, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при

които други лекарствени продукти, съдържащи деоксихолева киселина, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

<...>

Инжекции във или в близост до чувствителни области

<...>

Необходимо е да се вземат мерки да се избегне неволно интрадермално или интрамускулно инжектиране. БЕЛКИРА трябва да се инжектира по средата в подкожната мастна тъкан преди подкожния шиен мускул в зоната под брадичката. Неправилни техники на инжектиране, като например плитко инжектиране, инжектиране в кръвоносни съдове и инжектиране без използване на шаблона може да доведат до кожно разязвяване и некроза, **както и до образуването на белези (вж. точка 4.8)**. По време на инжектирането иглата не трябва да се изтегля от подкожната мастна тъкан, тъй като това може да повиши риска от интрадермална експозиция и потенциално разязвяване на кожата и некроза. БЕЛКИРА никога не трябва да се прилага повторно, ако се появи разязвяване или некроза на мястото на инжектиране.

- **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в СОК Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, в категория „с неизвестна честота“:

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Място на инжектиране: алоpecia, уртикария, язва, свръхчувствителност, <u>белег**</u>
--	---------	---

<...>

**** Белези на мястото на инжектиране се съобщават в резултат на кожно разязвяване или некроза (вж. точка 4.4) и като цикатрична тъкан след инжектиране.**

Листовка

Листовка

- **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате БЕЛКИРА**

<...>

Възможно е да се получи увреждане на тъканите около зоната на лечение (т.е. ерозия на кожата, разязвяване, некроза). **Това може да доведе до образуване на белези.** Ако се появят разязвяване или некроза, не трябва никога да Ви се прилага повторно лечение с БЕЛКИРА (вижте точка 4 Възможни нежелани реакции).

~~Тези нежелани реакции отзвучават напълно без трайни ефекти и без лечение.~~

- **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

- Възможно е да се получи временно увреждане на нерви в челюстта, което води до „крива“ усмивка или слабост на лицевите мускули.
- Възможно е да се получи увреждане на тъканите около зоната на лечение (т.е. ерозия на кожата, разязвяване, некроза). **Това може да доведе до образуване на белези.**

Ако при Вас се появи някоя от посочените по-горе нежелани реакции, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицинска сестра.

<...>

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека):

Реакции на мястото на инжектиране:

- <...>
- **Белег**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	декември 2020 г. среща на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	24 януари 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	25 март 2021 г.