

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kyselinu deoxycholovou byly přijaty tyto vědecké závěry :

Komplexní vyhodnocení případů jizvení z databáze klinických hodnocení bylo provedeno na základě kumulativních dat nashromážděných z 16 dokončených intervenčních studií ATX-101. Z klinických hodnocení bylo zjištěno jedenáct případů (10 případů v léčebné skupině a 1 případ ve skupině s placebem). Ve třech z těchto případů pacienti zaznamenali jizvu, ve dvou případech byla hlášena jizva v místě vpichu, pět pacientů zaznamenalo fibrózu v místě vpichu a jeden pacient nahlásil strup v místě vpichu. Ve třech případech, kdy byly reakce jizva a jizva v místě vpichu vyhodnoceny jako související s hodnoceným léčivem, zaznamenali předtím pacienti vřed (ulceraci) v místě vpichu.

Z výsledků kumulativního přehledu globální bezpečnostní databáze společnosti Allergan bylo zjištěno 43 případů spojených s reakcí zjizvení, z nichž většina obsahovala tyto nežádoucí účinky (v preferovaných termínech, 5 nejčastějších PT): jizva v místě vpichu (11 případů), jizva (7 případů), strup v místě vpichu (6 případů), zvrásnění (4 případy) a atrofie v místě vpichu (3 případy). V 11 případech se rozvinulo zjizvení kůže v návaznosti buď na ulceraci v místě vpichu, nekrózu / nekrózu měkkých tkání, nebo, v jednom případě, kožní lézi. Spojení mezi chybou v medikaci a jizvou v místě vpichu bylo vyhodnoceno v 8 případech. Tři případy neobsahovaly relevantní informace k posouzení signálu jizvení a nebyly zahrnuty do analýzy dat.

Byly nalezeny dva literární články, které se týkaly zjizvení v místě vpichu. V prvním článku (Ramirez et al., 2019) byly představeny dva případy, kdy po aplikaci kyseliny deoxycholové nastaly trvalé nežádoucí účinky včetně příškvaru (eschary), hypertrofické jizvy a trvalých propadlých jizev. Jeden z pacientů popsal, že se mu rána a příškvár (eschara) rozvinuly několik dní po injekci. U druhého pacienta se na přední straně krku po jednom měsíci od druhého ošetření objevilo několik propadlých jizev, které byly nejpatrnější, když měl pacient zakloněnou hlavu, a které odpovídaly místům vpichu kyseliny deoxycholové. V druhém článku (Sachdev et al., 2018) autoři popisují případ zatvrdlého erytematózního lineárního povlaku podél dolní čelisti, následující po injekci kyseliny deoxycholové do lícni tepny (a. facialis), která způsobila kožní nekrózu.

Na základě kumulativního vyhodnocení dostupných dat a biologické věrohodnosti existuje dostatečný důkaz kauzálního vztahu mezi výskytem zjizvení v místě vpichu a použitím kyseliny deoxycholové. Na základě tohoto hodnocení se doporučuje, aby byl nežádoucí účinek zjizvení v místě vpichu přidán do informací o přípravku. Držitel rozhodnutí o registraci na základě dat z klinického hodnocení navrhl uvést tyto nežádoucí účinky s frekvencí méně časté.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny deoxycholové skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kyselinu deoxycholovou zůstává nezměněný , a to pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem kyseliny deoxycholové nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný/léčivé přípravky registrované
na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- **4.4 Zvláštní upozornění a opatření při použití**

<...>

Injekce do citlivých oblastí nebo jejich blízkosti

<...>

Je třeba dbát na to, aby nedošlo k nežádoucímu intradermálnímu nebo intramuskulárnímu vpichu. Přípravek Belkyra má být injekčně aplikován do středu preplatysmální subkutánní tukové tkáně submentální oblasti. Nesprávné injekční techniky, jako např. povrchové injekce, injekce do krevních cév a injekce bez mřížky označující místa aplikace na kůži, mohou způsobit ulceraci kůže, nekrózu **i zjizvení (viz bod 4.8)**. V průběhu aplikace injekce nevytahujte jehlu ze subkutánního tuku, protože by se tak mohlo zvýšit riziko intradermální expozice a potenciální ulcerace pokožky a nekrózy. Přípravek Belkyra se nesmí podat znovu, pokud dojde k ulceraci nebo nekróze v místě vpichu injekce.

- **4.8 Nežádoucí účinky**

Do třídy orgánových systémů Celkové poruchy a reakce v místě aplikace se mají přidat následující nežádoucí účinky s frekvencí „méně časté“:

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Místo vpichu: Alopecie, urtikarie, vřed, hypersenzitivita, <u>jizva**</u>
---	------------	--

<...>

**** Zjizvení místa vpichu injekce bylo hlášeno jako důsledek kožní ulcerace nebo nekrózy (viz bod 4.4) a jako zjizvená tkáň po vpichu.**

Příbalová informace

Příbalová informace

- **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BELKYRA používat**

<...>

Může dojít k poškození tkáně v okolí léčené oblasti (tj. narušení kůže, ulcerace, nekróza). **To může mít za následek zjizvení.** Pokud se vyskytne ulcerace nebo nekróza, léčba pomocí přípravku Belkyra se nesmí podávat znovu (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky).

~~Všechny tyto nežádoucí účinky zcela odezněly bez trvalých následků a bez léčby.~~

- **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- Může dojít k dočasnému poranění nervů v čelisti způsobujícím nesouměrný úsměv nebo oslabení obličejových svalů.

- Může dojít k poškození tkáně v okolí léčené oblasti (tj. narušení kůže, ulcerace, nekróza). **To může mít za následek zjizvení.**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře.

<...>

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

Reakce v místě vpichu injekce:

- <...>
- **Jizva**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	24. ledna 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	25. března 2021