

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a dezoxikólsavra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Egy szignál érkezett az injekció beadásának helyén fellépő necrosisról az időszakban, valamint egy kumulatív összefoglaló közlemény jelent meg (2018. április 29-ig bezárólag), amely 39 esetet tárt fel, ezek közül 19 esetben cutan necrosis (8 súlyos eset) lépett fel, és 23 esetben jelentették a bőr ulcerációját (4 súlyos eset). Figyelembe véve a necrosis helyét a submentalis régióban vagy annak közelében, továbbá az időbeli kapcsolatot és a lehetséges mechanizmust, legalábbis valószínűsíthető lehetőségként merül fel az ok-okozati összefüggés a dezoxikólsav és az injekció beadásának helyén fellépő necrosis vagy az injekció beadásának helyén fellépő arteria necrosis között. Ezért a PRAC a termékek kísérőiratainak módosítását, az oktatóanyagok módosítását és az egészségügyi szakemberek közvetlen értesítését (DHPC) javasolja annak érdekében, hogy az érintett egészségügyi szakemberek tájékoztatást kapjanak az injekció beadásának helyén fellépő necrosis kockázatáról.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A dezoxikólsavra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a dezoxikólsavat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, dezoxikólsavat tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva).

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A figyelmeztetést az alábbiak szerint kell módosítani:

Óvatosan kell eljárni a véletlen intradermalis vagy intramuscularis injekció elkerülése érdekében. A <terméknév>Belkyra-t a submentalis terület pre-platysmalis subcutan zsírszövetének közepébe kell beadni. **Az injekció nem megfelelő beadása – például a felszíni beadás, érbe juttatás vagy a bőrjelölő rács nélkül történő injekció – a bőr ulcerációjához és necrosishoz vezethet. Nem szabad kihúzni** Injekció közben ne húzza ki a tűt injekció közben a subcutan zsírszövetből, mert ez megnövelheti az intradermalis expozíció kockázatát, ami a bőr ulcerációjához és necrosishoz vezethet. **A <terméknév>-t nem szabad újból alkalmazni, ha az injekció beadásának helyén ulceratio vagy necrosis lépett fel.**

- 4.8 pont

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni az „Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók” szervrendszer-kategóriához, „Nem ismert” gyakorisággal:

Necrosis az injekció helyén

Az injekció beadási helyén kialakuló arteria necrosis

A „Necrosis az injekció helyén” mellékhatásnál lábjegyzetként javasolt szerepeltetni az alábbi információt:

Az injekció beadásának helyén fellépő necrosissal kapcsolatos mellékhatásokról zsírnecrosisként, necrosisként, cutan necrosisként és lágyszöveti necrosisként számoltak be. Ezek az események a kezelési terület körül léptek fel, az érintett terület nagysága 0,5 cm és 3 cm között volt. Ritka esetekben a teljes submentalis terület érintett volt.

Betegtájékoztató

A „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című szakaszt módosítani kell az Alkalmazási előírásra vonatkozó javaslattal összhangban:

2. pont Tudnivalók a <Terméknév> alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[...]

- ~~Átmeneti~~ Szövetkárosodás (pl. a bőr kisebesedése, **fekélyesedés, szövetelhalás**) léphet fel **a kezelt terület körül**, ha a BELKYRA-t nem a bőr alatti zsírszövetbe adják be. Ezért a BELKYRA-t csak a bőr alá (szubkután) szabad beadni. **Ha fekélyesedés vagy szövetelhalás lép fel, akkor soha nem kaphat újabb <terméknév>-kezelést (lásd a 4. pontot: „Lehetséges mellékhatások”).**

4. pont Lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatásokat kell hozzáadni a felsoroláshoz az Alkalmazási előírásra vonatkozó javaslattal összhangban:

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

[...]

- ~~Átmeneti~~ Szövetkárosodás (pl. a bőr kisebesedése, **fekélyesedés, szövetelhalás**) léphet fel **a kezelt terület körül**, ha a <terméknév> t nem a bőr alatti zsírszövetbe adják be. Ezért a <terméknév> t csak a bőr alá (szubkután) szabad beadni.

Ha Önnél ~~ilyen~~ **a fenti** mellékhatások **bármelyike** jelentkezik, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

[...]

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások:

- **Reakció az injekció beadásának helyén: szövetkárosodás és sejtelhalás (nekrózis) a kezelt terület körül**

III. melléklet

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételei

A tagállam(ok) vagy a referencia tagállam(ok) nemzeti illetékes hatóságainak gondoskodniuk kell arról, hogy forgalomba hozatali engedély jogosultja(i) teljesíti(k) a következő feltételeket:

Feltételek	Dátum
<p>A dezoxikólsav és a kapcsolódó anyagok forgalomba hozatali engedélyének jogosultja köteles elkészíteni és beküldeni oktatóanyagokat a jóváhagyott alaptételek alapján. Ezek az anyagok azt hivatottak biztosítani, hogy a gyógyszer felíró orvos tájékoztatást kapjon, a betegek pedig megértsék és elfogadják a dezoxikólsavval kapcsolatos kockázatokat.</p> <p>Ezeket az anyagokat el kell küldeni a nemzeti illetékes hatóságok számára:</p>	<p>A jelenlegi eljárás véglegesítésétől számított 3 hónapon belül.</p>

IV. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. december 12. CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. január 26.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. március 27.