

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za deoksikolatnu kiselinu, znanstveni zaključci su sljedeći:

Izvršen je sveobuhvatan pregled događaja pojave ožiljaka u bazi podataka kliničkih ispitivanja na temelju kumulativnih podataka prikupljenih iz svih 16 dovršenih intervencijskih ispitivanja ATX-101. Jedanaest slučajeva preuzeto je iz kliničkih ispitivanja (10 slučajeva u liječenoj skupini i 1 slučaj u skupini koja je primala placebo). U troje ispitanika pojavio se ožiljak, u dva slučaja prijavljen je ožiljak na mjestu injekcije, pet ispitanika doživjelo je fibrozu na mjestu injekcije, a jedan ispitanik prijavio je krastu na mjestu injekcije. U trima slučajevima u kojima su se događaji ožiljka i događaji ožiljka na mjestu injekcije smatrali povezanim s ispitivanim lijekom ispitanici su prethodno imali čir na mjestu injekcije.

Kumulativnim pretraživanjem globalne baze podataka o sigurnosti tvrtke Allergan pronađena su 43 slučaja koja ukazuju na događaje nastanka ožiljka, od kojih je većina prijavljenih PT-ova (prvih 5): ožiljak na mjestu injekcije (11 slučajeva), ožiljak (7 slučajeva), krasta na mjestu injekcije (6 slučajeva), udubljenje (4 slučaja) i atrofija mjesta injekcije (3 slučaja). U 11 slučajeva ožiljci na koži nastali su nakon ulceracije na mjestu injekcije, nekroze / nekroze mekog tkiva ili, u jednom slučaju, kožne lezije. Povezanost između medikacijskih pogrešaka i ožiljka na mjestu injekcije procijenjena je u 8 slučajeva. Za tri slučaja nisu prijavljeni događaji relevantni za ocjenu signala ožiljka i nisu bili uključeni u analizu podataka.

Pronađena su dva literarna članka koja izvještavaju o ožiljcima na mjestu injekcije. U jednom članku (Ramirez i sur., 2019.) predstavljena su dva slučaja u kojima je došlo do trajnih štetnih događaja nakon injekcije deoksikolatne kiseline, uključujući esharu, hipertrofični ožiljak i trajne udubljene ožiljke. Jedan od predstavljenih bolesnika razvio je „ranu i esharu” nekoliko dana nakon injekcije. U drugog bolesnika, mjesec dana nakon drugog tretmana primijećeni su višestruki udubljeni ožiljci na prednjem dijelu bolesnikovog vrata, najočitiiji kada je vrat bolesnika bio u hiperekstenziji, što je odgovaralo mjestima injiciranja deoksikolatne kiseline. U drugom članku iz literature (Sachdev i sur., 2018.) autori opisuju događaj induriranog eritematoznog linearnog plaka duž donje čeljusti nakon injekcije deoksikolatne kiseline u arteriju lica, što je uzrokovalo nekrozu kože.

Na temelju kumulativnog pregleda dostupnih podataka i biološke vjerojatnosti, postoji dovoljno dokaza o uzročnoj povezanosti između pojave ožiljaka na mjestu injekcije i uporabe deoksikolatne kiseline. Na temelju te procjene preporučuje se dodavanje ožiljaka na mjestu injekcije u informacije o lijeku. Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je da se ta nuspojava lijeka navede s učestalošću „manje često”.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za deoksikolatnu kiselinu, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) deoksikolatnu kiselinu nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže deoksikolatnu kiselinu trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

<...>

Injiciranje u ili u blizini područja u kojima se može uzrokovati ozljeda

<...>

Potrebna je pažnja kako bi se izbjegla nenamjerna intradermalna ili intramuskularna injekcija. Belkyra se mora injicirati u submentalno područje u sredinu preplatizmalnog potkožnog masnog tkiva. Nepravilne tehnike injiciranja, kao što su površinske injekcije, injekcije u krvne žile i injekcije bez rešetke za označavanje kože, mogu dovesti do ulceracije i nekroze kože, **kao i ožiljaka (vidjeti dio 4.8.)**. Tijekom injiciranja igla se ne smije izvlačiti iz potkožnog masnog tkiva, jer time možete povećati rizik od intradermalnog izlaganja lijeku i moguću ulceraciju i nekrozu kože. Belkyra se ne smije više ponovno primjenjivati ako se pojavi ulceracija ili nekroza na mjestu injekcije.

- **4.8. Nuspojave**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „manje često”:

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	Na mjestu injiciranja: Alopecija, urtikarija, ulceracija, preosjetljivost, ožiljak**
---	-------------	---

<...>

**** Ožiljci na mjestu injekcije prijavljeni su kao rezultat ulceracije ili nekroze kože (vidjeti dio 4.4) i kao ožiljkasto tkivo nakon injekcije.**

Uputa o lijeku

- **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BELKYRU**

<...>

Može nastupiti oštećenje tkiva oko područja liječenja (npr. erozija kože, ulceracija i nekroza). **To može uzrokovati ožiljke**. U slučaju pojave ulceracije ili nekroze više ne smijete ponovno primati liječenje lijekom Belkyra (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

~~Ove nuspojave upotpunosti prolaze bez trajnih posljedica i bez liječenja.~~

- **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

- Može se pojaviti prolazna ozljeda živca čeljusti koja dovodi do iskrivljenog osmijeha ili slabosti mišića lica.

- Može nastupiti oštećenje tkiva oko područja liječenja (npr. erozija kože, ulceracija i nekroza). **To može uzrokovati ožiljke.**

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

<...>

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

Reakcije na mjestu injekcije:

- <...>
- **Ožiljak**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u prosincu 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	24. siječnja 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	25. ožujka 2021.