

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély 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:

Hegesedéssel járó eseményekre irányuló átfogó elemzést végeztek a klinikai vizsgálatok adatbázisában, mind a 16 befejezett, beavatkozással járó ATX-101 vizsgálatból gyűjtött kumulatív adatok alapján. Tizenegy esetet gyűjtöttek ki klinikai vizsgálatokból (10 esetet kezelési csoportból, 1 esetet pedig placebocsoportból). Ezek közül három esetben az alanyok hegesedést tapasztaltak, két esetben az injekció helyén kialakult hegről számoltak be, öt alany tapasztalt fibrózist az injekció helyén, és egy alany számolt be az injekció helyén kialakult pörkről. Azon három esetben, ahol a hegesedést és az injekció helyén kialakult hegesedést a vizsgálati készítménnyel összefüggőnek tekintették, az alanyok korábban már tapasztaltak fekélyesedést az injekció helyén.

Az Allergan cég Globális Biztonságossági Adatbázisának kumulatív keresése 43 olyan esetet eredményezett, amelyek hegesedéssel járó eseményekre utalnak, és ezek között az 5 leggyakoribb mellékhatás a következő volt: heg az injekció helyén (11 eset), heg (7 eset), pörk az injekció helyén (6 eset), bemélyedés (4 eset), valamint atrophia az injekció helyén (3 eset). 11 esetben a bőr hegesedése azt követően alakult ki, hogy előtte az injekció helyén fekély, necrosis / lágyszöveti necrosis vagy egy esetben bőrlaesio volt tapasztalható. 8 esetben értékelték a gyógyszeralkalmazási hibák és az injekció helyén kialakuló hegesedés közötti kapcsolatot. Három olyan eset volt, amelyeknél nem számoltak be a hegesedésre vonatkozó szignál kiértékelése szempontjából releváns eseményről; ezeket nem szerepeltették az adatelemzésben.

A szakirodalomban két olyan cikket találtak, amelyekben beszámoltak az injekció helyén kialakult hegesedésről. Az egyik cikkben (Ramirez et al. 2019) két esetet mutatnak be, ahol tartós nemkívánatos hatások alakultak ki dezoxikólsav injektálása után, beleértve a varképződést, a hypertrophiás heget és a tartósan behúzódott hegeket. Az egyik bemutatott betegnél napokkal az injekció után alakult ki „seb és var”. Egy másik betegnél a második kezelés után egy hónappal észleltek több behúzódott heget a nyak anterior területén, amely a nyak hyperextensiója során volt leginkább észrevehető, és a hegek elhelyezkedése megfelelt a dezoxikólsav injektálási helyeinek. A másik szakirodalmi cikkben (Sachdev et al. 2018) a szerzők egy olyan esetet írnak le, ahol indurált erythematous linearis plakk képződött a mandibula mentén, miután dezoxikólsavat injektáltak az arcarteriába, ami bőrnecrosist okozott.

A rendelkezésre álló adatok kumulatív áttekintése és a biológiai valószínűsíthetőség alapján elegendő bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy ok-okozati összefüggés van a dezoxikólsav alkalmazása és az injekció helyén kialakuló hegesedés között. Ezen értékelés alapján javasolt az injekció helyén kialakuló hegesedést nemkívánatos eseményként feltüntetni a kísérőiratokban. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt indítványozta, hogy klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján „nem gyakori” előfordulási gyakorisággal szerepeltessék ezt a mellékhatást.

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 gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

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

Alkalmazási előírás

- **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

<...>

Injektálás érzékeny területekre vagy azok közelébe

<...>

Óvatosan kell eljárni a véletlen intradermalis vagy intramuscularis injekció elkerülése érdekében. A 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, **valamint hegesedéshez** (lásd 4.8 pont). Nem szabad kihúzni a tűt injekció közben a subcutan zsírszövetből, mert ez megnövelheti az intradermalis expozíció kockázatát, ami a bőr ulcerációjához és necrosishoz vezethet. A BELKYRA-t nem szabad újból alkalmazni, ha az injekció beadásának helyén ulceratio vagy necrosis lépett fel.

- **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A következő mellékhatás(oka)t kell hozzáadni az „Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók” szervrendszer-kategóriához, „Nem gyakori” gyakorisággal:

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Az injekció helyén: Alopecia, urticaria, fekély, túlérzékenység, hegesedés**
--	-------------	---

<...>

**** Az injekció helyén fellépő hegesedésről számoltak be a bőr ulcerációjának és necrosisának következményeként (lásd 4.4 pont), valamint az injekció utáni hegszövetképződés következményeként.**

Betegtájékoztató

- **2. Tudnivalók a BELKYRA alkalmazása előtt**

<...>

Szövetkárosodás (pl. a bőr kisebesedése, fekélyesedés, szövetelhalás) léphet fel a kezelt terület körül. **Ez hegesedéshez vezethet.** Ha fekélyesedés vagy szövetelhalás lép fel, akkor soha nem kaphat újabb BELKYRA-kezelést (lásd a 4. pontot: „Lehetséges mellékhatások”).

E mellékhatások mindegyike kezelés nélkül elmúlt, nem okozott tartós szövődményt.

- **4. Lehetséges mellékhatások**

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

- Előfordulhat az állkapocs idegének átmeneti sérülése, ami féloldalas mosolyt vagy arcizomgyengeséget okozhat.
- Szövetkárosodás (pl. a bőr kisebesedése, fekélyesedés, szövetelhalás) léphet fel a kezelt terület körül. **Ez heggedéshez vezethet.**

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

<...>

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

Reakciók az injekció beadásának helyén:

- <...>
- **Heggedés**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. decemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. január 24.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. március 25.