

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kwasu deoksycholowego, wnioski naukowe są następujące:

Przeprowadzono kompleksowy przegląd związanych z blizną zdarzeń zamieszczonych w bazie danych o badaniach klinicznych, z wykorzystaniem skumulowanych danych zebranych ze wszystkich 16 zakończonych badań interwencyjnych ATX-101. W badaniach klinicznych zidentyfikowano jedenaście przypadków (10 przypadków w grupie badanej i 1 przypadek w grupie otrzymującej placebo). W trzech z nich u uczestników powstała blizna, w dwóch przypadkach zgłoszono bliznę w miejscu wstrzyknięcia, u pięciu wystąpiło zwłóknienie w miejscu wstrzyknięcia, a jeden uczestnik zgłosił powstanie strupa w miejscu wstrzyknięcia. W trzech przypadkach, w których uznano, że blizna oraz powstanie blizny w miejscu wstrzyknięcia były związane z badanym lekiem, u uczestników wcześniej wystąpiło owrzodzenie w miejscu wstrzyknięcia.

Wyniki skumulowanego przeszukiwania Globalnej Bazy Danych Dotyczących Bezpieczeństwa Stosowania „Allergan”, obejmowały 43 przypadki wskazujące na zdarzenia związane z blizną, z których większość według zalecanej terminologii (5 najczęstszych), to: blizna w miejscu wstrzyknięcia (11 przypadków), blizna (7 przypadków), strup w miejscu wstrzyknięcia (6 przypadków), wgłębienie (4 przypadki) oraz atrofia w miejscu wstrzyknięcia (3 przypadki). W 11 przypadkach do bliznowacenia skóry doszło w następstwie owrzodzenia miejsca wstrzyknięcia, martwicy (martwicy tkanki miękkiej) lub, w jednym przypadku, zmiany skórnej. W 8 przypadkach oceniono związek między błędami w stosowaniu leku i blizną w miejscu wstrzyknięcia. W trzech przypadkach nie zgłaszano zdarzeń istotnych dla oceny sygnału dotyczącego blizny i nie uwzględniono ich w analizie danych.

W literaturze przedmiotowej znaleziono dwa artykuły, opisujące powstawanie blizny w miejscu wstrzyknięcia. W jednym artykule (Ramirez i wsp., 2019) przedstawiono dwa przypadki, w których po wstrzyknięciu kwasu deoksycholowego wystąpiły trwałe zdarzenia niepożądane, w tym strup, blizna hipertroficzna oraz trwałe blizny wklęsłe. U jednego z przedstawionych pacjentów po kilku dniach od wstrzyknięcia powstały „rana i strup”. U drugiego pacjenta miesiąc po drugiej sesji leczenia w przedniej części szyi zauważono kilka blizn wklęsłych, których umiejscowienie odpowiadało miejscom wstrzyknięcia kwasu deoksycholowego i które były najbardziej zauważalne po odchyleniu głowy pacjenta do tyłu. W drugim artykule literatury przedmiotu (Sachdev i wsp., 2018) autorzy opisali stwardniałą, wydłużoną blaszkę rumieniową wzdłuż żuchwy, powstałą w następstwie wstrzyknięcia kwasu deoksycholowego do tętnicy twarzowej, co spowodowało martwicę skóry.

Na podstawie skumulowanego przeglądu dostępnych danych i wiarygodności biologicznej można stwierdzić, że dowody na związek przyczynowy między występowaniem blizny w miejscu wstrzyknięcia i podaniem kwasu deoksycholowego są wystarczające. Na podstawie tej oceny zaleca się, aby do druków informacyjnych dodano zdarzenia powstania blizny w miejscu wstrzyknięcia. Podmiot odpowiedzialny zaproponował zamieszczenie tego niepożądanego działania leku z częstością występowania „niezbyt często” w oparciu o dane z badań klinicznych.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kwasu deoksycholowego grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (zawierających) jako substancję czynną kwas deoksycholuowy pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające kwas deoksyholowy są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) uwzględnili w należyty sposób niniejsze stanowisko CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego
(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

<...>

Wstrzyknięcia w pobliżu obszarów wrażliwych

<...>

Należy zachować ostrożność, aby zapobiec przypadkowemu podaniu śródskórnemu lub domięśniowemu. Produkt Belkyra należy podawać w połowie podskórnej warstwy tkanki tłuszczowej pokrywającej mięsień szeroki szyi w obrębie podbródka. Nieprawidłowa technika wstrzykiwania, taka jak wstrzyknięcia śródskórne, domięśniowe lub donaczyniowe i wstrzyknięcia bez siatki do oznaczania skóry, mogą powodować owrzodzenia skóry i martwicę skóry, **a także powstanie blizny (patrz punkt 4.8)**. Podczas wykonywania wstrzyknięcia nie należy wyciągać igły z podskórnej tkanki tłuszczowej, ponieważ mogłoby to zwiększyć ryzyko ekspozycji śródskórnej i potencjalnego wystąpienia owrzodzenia i martwicy skóry. Nigdy nie należy ponownie podawać produktu Belkyra, jeśli wystąpiło owrzodzenie lub martwica w miejscu wstrzyknięcia.

- **4.8 Działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „niezbyt często”:

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Miejsce wstrzyknięcia: łysienie, pokrzywka, wrzody, nadwrażliwość, <u>blizna**</u>
---	----------------	---

<...>

**** Powstawanie blizny w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano jako wynik owrzodzenia lub martwicy skóry (patrz punkt 4.4) oraz jako tkankę bliznowatą po wstrzyknięciu.**

Ulotka dla pacjenta

Ulotka dla pacjenta

- **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BELKYRA**

<...>

Może wystąpić uszkodzenie tkanki wokół miejsca leczenia (tj. nadżerki skóry, owrzodzenie, martwica skóry). **Może to prowadzić do powstania blizny.** W razie wystąpienia owrzodzenia lub martwicy, nigdy nie należy ponownie stosować u pacjenta leczenia lekiem Belkyra (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane).

Powyższe działania niepożądane ustępowały całkowicie bez leczenia i nie pozostawiały trwałego skutku.

- **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

- Może wystąpić tymczasowe uszkodzenie nerwu żuchwowego, co prowadzi do występowania asymetrycznego uśmiechu lub osłabienia mięśni twarzy.
- Może wystąpić uszkodzenie tkanki wokół miejsca leczenia (tj. nadżerki skóry, owrzodzenie, martwica skóry). **Może to prowadzić do powstania blizny.**

W razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

<...>

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:

- <...>
- **blizna**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w grudniu 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	24. stycznia 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	25. marca 2021 r.