

## **Príloha I**

### **Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre kyselinu deoxycholovú sú vedecké závery nasledovné:

Na základe kumulatívnych údajov zhromaždených zo všetkých 16 ukončených intervenčných štúdií ATX-101 sa komplexne preskúmal výskyt udalostí zjazvenia v databáze klinických skúšaní. Z klinických skúšaní vzišlo jedenásť prípadov (10 prípadov v liečenej skupine a 1 prípad v skupine s placebom). V troch prípadoch sa u účastníkov vyskytlo zjazvenie, v dvoch prípadoch bolo zjazvenie nahlásené v mieste vpichu injekcie, u piatich účastníkov došlo k fibróze v mieste vpichu injekcie a u jedného účastníka bola hlásená chrasta v mieste vpichu injekcie. V troch prípadoch, kedy sa udalosti zjazvenia a jazvy v mieste vpichu injekcie považovali za súvisiace so skúšaným liekom, sa u účastníkov najskôr objavil v mieste vpichu injekcie vred.

Výsledkom kumulatívneho prehľadávania globálnej bezpečnostnej databázy spoločnosti Allergan bolo 43 prípadov poukazujúcich na udalosti zjazvenia, kde väčšina hlásených preferovaných termínov (najčastejších 5) bola: jazva v mieste vpichu injekcie (11 prípadov), jazva (7 prípadov), chrasta v mieste vpichu injekcie (6 prípadov), priehlbina (4 prípady) a atrofia v mieste vpichu injekcie (3 prípady). V 11 prípadoch sa jazvy na koži vytvorili buď po ulcerácii v mieste vpichu injekcie, nekróze/nekróze mäkkého tkaniva, alebo v jednom prípade po lézii kože. Súvislosť medzi chybami v liečbe a jazvou v mieste vpichu injekcie bola hodnotená v 8 prípadoch. Tri prípady neuvádzali udalosti relevantné na vyhodnotenie signálu jazvy a neboli zahrnuté do analýzy údajov.

V literatúre sa našli dva články, ktoré uvádzali zjazvenie v mieste vpichu injekcie. V jednom článku (Ramirez a kol. 2019) sú prezentované dva prípady, kedy došlo k trvalým nežiaducim udalostiam po vpichu kyseliny deoxycholovej (deoxycholic acid, DCA) vrátane eschary, hypertrofickej jazvy a trvalých preliačených jaziev. U jedného z pacientov sa vytvorila „rana a eschara“ pár dní po podaní injekcie. U druhého pacienta boli jeden mesiac po druhom ošetrení spozorované mnohopočetné preliačené jazvy na prednej strane krku pacienta, ktoré boli najvýraznejšie pri hyperextenzii krku pacienta a zodpovedali miestam vpichu injekcie kyseliny deoxycholovej (DCA). V druhom článku z literatúry (Sachdev a kol. 2018) autori opisujú udalosť indurovaného lineárneho erytematózneho plaku pozdĺž mandibuly po vpichu kyseliny deoxycholovej (DCA) do tvárovej tepny, čoho dôsledkom bola nekróza kože.

Na základe kumulatívneho preskúmania dostupných údajov a biologickej vierohodnosti existujú dostatočné dôkazy o príčinnej súvislosti medzi výskytom jaziev v mieste vpichu injekcie a použitím kyseliny deoxycholovej. Na základe tohto vyhodnotenia sa odporúča, aby sa k informáciám o lieku doplnila udalosť zjazvenia v mieste vpichu injekcie. Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol zaradiť túto nežiaducu reakciu lieku s frekvenciou výskytu „menej časté“ na základe údajov z klinických skúšaní.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kyselinu deoxycholovú je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kyselinu deoxycholovú je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka toto jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky

obsahujúce kyselinu deoxycholovú, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

### **Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

## Súhrn charakteristických vlastností lieku

- **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

<...>

### Injekcie do citlivých oblastí alebo v ich blízkosti

<...>

Je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo neúmyselnej intradermálnej alebo intramuskulárnej injekcii. Belkyra sa má podávať do stredu podkožného tukového tkaniva platyzmy v submentálnej oblasti. Nesprávne techniky podávania injekcie, napríklad povrchové injekcie, injekcie do krvných ciev a injekcie bez použitia mriežky na označenie polohy vpichov, môžu spôsobiť ulceráciu a nekrózu, **ako aj zjazvenie kože (pozri časť 4.8)**. Počas podávania injekcie sa ihla nesmie vyťahovať z podkožného tukového tkaniva, pretože to môže zvýšiť riziko intradermálnej expozície a potenciálnu ulceráciu a nekrózu kože. Belkyra sa nikdy nesmie opakovane podávať, ak sa vyskytne ulcerácia v mieste vpichu injekcie alebo nekróza v mieste vpichu injekcie.

- **4.8 Nežiaduce účinky**

Do triedy orgánových systémov „Celkové poruchy a reakcie v mieste podania“ majú byť s frekvenciou výskytu „menej časté“ pridané tieto nežiaduce reakcie:

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Miesto vpichu injekcie: Alopécia, urtikária, vred, hypersenzitívita, <b><u>jazva**</u></b>
--	-------------	--

<...>

**\*\* Zjazvenie v mieste vpichu injekcie bolo hlásené ako dôsledok ulcerácie alebo nekrózy kože (pozri časť 4.4) a ako jazvové tkanivo po vpichu injekcie.**

## Písomná informácia pre používateľa

### Písomná informácia pre používateľa

- **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek BELKYRA**

<...>

Môže sa vyskytnúť poškodenie tkaniva v okolí liečenej oblasti (t. j. erózia kože, vznik vredov, odumieranie kožných buniek). **Dôsledkom toho môže byť zjazvenie**. Ak dôjde k vzniku vredov alebo odumretiu kožných buniek, liečba liekom Belkyra sa nesmie znova začať (pozri 4. časť Možné vedľajšie účinky).

~~Všetky tieto vedľajšie účinky úplne ustúpili bez trvalých účinkov a bez liečby.~~

- **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

- Môže sa vyskytnúť dočasné poranenie nervov v oblasti čeľuste, ktoré má za následok nerovnomerný úsmev alebo slabosť svalov tváre.
- Môže sa vyskytnúť poškodenie tkaniva v okolí liečenej oblasti (t. j. erózia kože, vznik vredov, odumretie kožných buniek). **Dôsledkom toho môže byť zjazvenie.**

Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

<...>

**Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 zo 100 osôb):**

Reakcie v mieste vpichu injekcie:

- <...>
- **jazva**

### **Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh december 2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	24. január 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	25. marec 2021