

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy/aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kyselinu deoxycholovou jsou vědecké závěry následující:

Během intervalu došlo ke vzniku signálu týkajícího se nekrózy v místě injekce a při kumulativní kontrole (do 29. dubna 2018) bylo zaznamenáno 39 případů, z nichž se 19 případů týkalo nekrózy kůže (8 závažných) a 23 případů ulcerace kůže (4 závažné). Vzhledem k lokalizaci nekrózy v submentální oblasti nebo v její blízkosti, časové spojitosti a přijatelnému mechanismu, je příčinná souvislost mezi kyselinou deoxycholovou a nekrózou v místě injekce i nekrózou artérie přinejmenším rozumnou možností. Výbor PRAC proto doporučuje aktualizovat informace o přípravku, aktualizovat vzdělávací materiál a přímou komunikaci se zdravotnickými pracovníky s cílem informovat příslušné zdravotnické pracovníky o riziku nekrózy v místě injekce.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny deoxycholové, zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kyselinu deoxycholovou je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Skupina CMDh dospěla k názoru, že rozhodnutí o registraci, kterých se týká jednotné hodnocení PSUR, má (mají) být změněny. V rozsahu, v jakém jsou v současnosti v EU registrovány další léky obsahující kyselinu deoxycholovou nebo které podléhají budoucím postupům registrace v EU, CMDh doporučuje, aby členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci důkladně zvažily toto stanovisko CMDh.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný/léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Varování se má revidovat následovně:

Je třeba dbát na to, aby nedošlo k nežádoucímu intradermálnímu nebo intramuskulárnímu vpichu.

<Název přípravku> Belkya má být injekčně aplikován do středu preplatysmální subkutánní tukové tkáně submentální oblasti. **Nesprávné injekční techniky, jako např. povrchové injekce, injekce do krevních cév a injekce bez mřížky označující místa aplikace na kůži, mohou způsobit ulceraci kůže a nekrózu. V průběhu aplikace injekce nevytáhněte** jehlu ze subkutánního tuku, protože by se tak mohlo zvýšit riziko intradermální expozice a potenciální ulcerace pokožky **a nekrózy.** **<Název přípravku> se nikdy nesmí podávat, pokud se vyskytne ulcerace nebo nekróza v místě vpichu injekce.**

- Bod 4.8

V části třídy orgánových systémů Celkové poruchy a reakce v místě aplikace se mají přidat následující nežádoucí účinky s neznámou frekvencí:

Nekróza v místě vpichu injekce

Nekróza arterie v místě vpichu injekce

Jako poznámka pod čarou pro nežádoucí účinky nekrózy v místě vpichu injekce se navrhuje následující informace:

Byly hlášeny nežádoucí účinky spojené s nekrózou v místě vpichu injekce, jako např. nekróza tukové tkáně, nekróza, nekróza kůže a nekróza měkkých tkání. Tyto příhody se vyskytly v okolí léčené oblasti, přičemž postižená oblast byla v rozsahu 0,5 cm až 3 cm. Ve vzácných případech byla postižena celá submentální oblast.

Příbalová informace

V souladu s návrhem souhrnu údajů o přípravku se mají revidovat upozornění a opatření:

Bod 2. Co potřebujete vědět předtím, než použijete přípravek <název přípravku>

Upozornění a opatření

[...]

- Pokud je přípravek Belkya aplikován do jiných struktur než do podkožního tuku, může dojít k poškození tkáně **v okolí léčené oblasti** (tj. narušení kůže, **ulcerace, nekróza**). Proto musí být přípravek Belkya podáván pouze podkožně. **Pokud se vyskytne ulcerace nebo nekróza, léčba pomocí přípravku <název přípravku> se nesmí podávat znovu (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky).**

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

V souladu s návrhem souhrnu údajů o přípravku mají být doplněny následující nežádoucí účinky:

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

[...]

Pokud je < název přípravku > aplikován do jiných struktur než do podkožního tuku, může dojít k poškození tkáně **v okolí léčené oblasti** (tj. narušení kůže, **ulcerace, nekróza**). Proto musí být < název přípravku > podáván pouze podkožně.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli **z výše uvedených** nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře.

[...]

Nežádoucí účinky s frekvencí výskytu není známo:

- **Reakce v místě vpichu injekce: poškození tkáně a odumření tkáně (nekróza) v okolí léčené oblasti**

Příloha III

Podmínky vydání rozhodnutí o registraci

Pokud je to použitelné, příslušné vnitrostátní orgány členského státu(ů) nebo referenčního státu zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili tyto podmínky:

Podmínky	Datum
<p>Držitelé rozhodnutí o registraci kyseliny deoxycholové a příbuzných látek vypracují a předloží vzdělávací materiály podle dohodnutých klíčových prvků. Tyto materiály by měly zajistit, aby byl předepisující lékař informován a pacienti porozuměli a pochopili existenci rizik spojených s kyselinou deoxycholovou.</p> <p>Tyto materiály je třeba předložit příslušným vnitrostátním orgánům:</p>	<p>Do 3 měsíců od finalizace aktuální procedury.</p>

Příloha IV

Časový harmonogram pro provedení tohoto stanoviska

Časový harmonogram pro provedení tohoto stanoviska

Přijetí stanoviska skupiny CMDh:	Schůze skupiny CMDh, 12. prosince 2018
Zaslání překladů příloh ke stanovisku příslušným vnitrostátním orgánům:	26. ledna 2019
Provedení stanoviska členskými státy (předložení žádosti o změnu držitelem rozhodnutí o registraci):	27. března 2019