

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:

Povodom signala o nekrozi na mjestu injekcije izdanog tijekom izvještajnog razdoblja i kumulativnog pregleda (do 29. travnja 2018.) otkriveno je 39 slučajeva, od čega se 19 slučajeva odnosilo na nekrozu kože (8 ozbiljnih), a 23 slučaja na prijavljene ulceracije na koži (4 ozbiljna). Uzimajući u obzir lokalizaciju nekroze u submentalnom području ili u blizini njega, vremensku povezanost i vjerojatan mehanizam, uzročna povezanost između deoksikolatne kiseline i nekroze na mjestu injekcije i nekroze arterija na mjestu injekcije ocjenjena je najmanje kao razumna mogućnost. Stoga PRAC preporučuje ažuriranje informacija o lijeku, ažuriranje edukacijskih materijala i slanje Pisma zdravstvenim radnicima radi obavještanja relevantnih zdravstvenih radnika o riziku od nekroze na mjestu injekcije.

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 ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Upozorenje se treba revidirati kako slijedi:

Potrebna je pažnja kako bi se izbjegla nenamjerna intradermalna ili intramuskularna injekcija. **<naziv lijeka>** Belkya 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 označivanje kože, mogu dovesti do ulceracije i nekroze kože. Tijekom injiciranja nemojte izvlačiti iglu-igla se ne smije izvlačiti** iz potkožnog masnog tkiva, ~~tijekom ubrizgavanja~~ jer time možete povećati rizik od intradermalnog izlaganja lijeku i moguću ulceraciju i nekrozu kože. **<naziv lijeka> se ne smije više ponovno primjenjivati ako se pojavi ulceracija ili nekroza na mjestu injekcije.**

- Dio 4.8.

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati pod „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“ unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „nepoznato“:

Nekroza na mjestu injekcije

Nekroza arterija na mjestu injekcije

Predlaže se uvrštavanje sljedećih informacija u obliku fusnote za nuspojavu nekroze na mjestu injekcije:

Nuspojave povezane s nekrozom na mjestu injekcije prijavljene su kao nekroza masnog tkiva, nekroza, nekroza kože i nekroza mekog tkiva. Te su se nuspojave pojavile oko područja liječenja, pri čemu je zahvaćeno područje bilo u rasponu između 0,5 cm do 3 cm. U rijetkim slučajevima zahvaćeno je cijelo submentalno područje.

Uputa o lijeku

Upozorenja i mjere opreza potrebno je revidirati u skladu s prijedlogom sažetka opisa svojstava lijeka:

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati <naziv lijeka>

Upozorenja i mjere opreza

[...]

- ~~Prelazno~~ Može nastupiti oštećenje tkiva **oko područja liječenja** (npr. erozija kože, **ulceracija i nekroza**) ako se Belkya ubrizga u druge strukture osim potkožne masti. Stoga se Belkya smije primjenjivati samo potkožno. **U slučaju pojave ulceracije ili nekroze više ne smijete ponovno primati liječenje lijekom <naziv lijeka> (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).**

Dio 4. Moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati u skladu s prijedlogom sažetka opisa svojstava lijeka:

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

[...]

- Može nastupiti ~~prolazno~~ oštećenje tkiva **oko područja liječenja** (npr. erozija kože, **ulceracija i nekroza**) ako se <naziv lijeka> ubrizga u druge strukture osim u potkožnu mast. Stoga se <naziv lijeka> smije primjenjivati samo potkožno.

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

[...]

Nuspojave nepoznate učestalosti:

- **Reakcija na mjestu injekcije: oštećenje tkiva i stanična smrt (nekroza) oko područja liječenja**

Prilog III.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nacionalna nadležna tijela države(a) članice(a) ili referentne(ih) države(a) članice(a), ako je primjenjivo, osigurat će da nositelj(i) odobrenja ispuni(e) sljedeće uvjete:

Uvjeti	Datum
<p>Nositelji odobrenja za deoksikolatnu kiselinu i povezanih djelatnih tvari moraju razviti i dostaviti edukacijske materijale u skladu s dogovorenim ključnim elementima. Tim se materijalima treba osigurati da liječnici koji propisuju lijek budu obaviješteni, a da bolesnici razumiju i prihvate rizike povezane s deoksikolatnom kiselinom.</p> <p>Oni se trebaju dostaviti nacionalnim nadležnim tijelima:</p>	<p>unutar 3 mjeseca od završetka trenutnog postupka.</p>

Prilog IV.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a, 12. prosinca 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	26. siječnja 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	27. ožujka 2019.