

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 przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Podczas tymczasowego i skumulowanego przeglądu (do 29 kwietnia 2018 r.) zidentyfikowano sygnał dotyczący martwicy w miejscu wstrzyknięcia co doprowadziło do wykrycia 39 przypadków, z czego 19 przypadków (8 poważnych) dotyczyło martwicy skóry, 23 przypadki (4 poważne) obejmowało owrzodzenie skóry. Biorąc pod uwagę lokalizację martwicy w okolicy podbródka lub w jej pobliżu, stwierdzono, że dowody na występowanie związku przyczynowo-skutkowego między kwasem deoksycholowym a wystąpieniem martwicy w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicy tętnicy w obrębie leczonego obszaru podbródkowego jak i martwicy tętnicy w miejscu wstrzyknięcia są wystarczające. W związku z tym, komitet PRAC zalecił aktualizację druków informacyjnych produktu leczniczego, materiałów edukacyjnych oraz skierowanie bezpośredniego komunikatu do personelu medycznego (DHPC), w celu poinformowania odpowiednich członków personelu medycznego o ryzyku martwicy w miejscu wstrzyknięcia.

Grupa koordynacyjna CMDh zgadza 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 i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną kwas deoksycholowy 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 deoksycholowy 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 kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) wzięli pod uwagę niniejszą opinię 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

- Punkt 4.4

Ostrzeżenia należy zmienić w następujący sposób:

Należy zachować ostrożność, aby zapobiec przypadkowemu podaniu śródskórnemu lub domięśniowemu. Produkt **<nazwa produktu>Belkyra** powinien być podawany w połowie podskórnej warstwy tkanki tłuszczowej pokrywającej mięsień szeroki szyi w obrębie podbródka. **Nieprawidłowa technika wstrzykiwania, w tym wstrzyknięcie śródskórne, domięśniowe lub donaczyniowe, może spowodować wystąpienie owrzodzenia lub martwicy skóry. Podczas wykonywania wstrzyknięcia nie należy wyciągać igły z podskórnej tkanki tłuszczowej podczas wykonywania wstrzyknięcia, ponieważ mogłoby to zwiększyć ryzyko ekspozycji śródskórnej i potencjalnego wystąpienia owrzodzenia i martwicy skóry. Nigdy nie należy ponownie podawać produktu <nazwa produktu>, jeśli wystąpiło owrzodzenie lub martwica w miejscu wstrzyknięcia.**

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać do klasyfikacji układów i narządów, do sekcji: Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, z częstością występowania „częstość nieznana”

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

Martwica tętnicy w miejscu wstrzyknięcia

Proponuje się podanie następujących informacji jako przypis dolny do działania niepożądanego „martwica w miejscu wstrzyknięcia”:

Zgłaszano działania niepożądane dotyczące martwicy w miejscu wstrzyknięcia jako martwicę tkanki tłuszczowej, martwicę, martwicę skóry i martwicę tkanek miękkich. Zdarzenia te występowały w okolicy miejsca leczenia, a zajęty obszar miał od 0,5 cm do 3 cm. W rzadkich przypadkach zajęta była cała okolica podbródka

Ulotka dla pacjenta

Podpunkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” należy zmienić zgodnie z proponowanymi zmianami do ChPL:

Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa handlowa>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[...]

- Jeśli lek Belkyra zostanie wstrzyknięty w inne struktury niż podskórna tkanka tłuszczowa, Może wystąpić ~~czasowe~~ uszkodzenie **tkanki wokół miejsca leczenia** (tj. nadżerki, **owrzodzenie, martwica skóry**). Z tego powodu lek Belkyra należy podawać wyłącznie podskórnie. **W razie wystąpienia owrzodzenia lub martwicy nie należy więcej stosować u pacjenta leczenia lekiem <nazwa produktu> (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).**

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane należy dodać zgodnie z proponowanymi zmianami do ChPL:

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

[...]

- Jeśli lek <nazwa produktu> zostanie wstrzyknięty w inne struktury niż podskórna tkanka tłuszczowa, może wystąpić tymczasowe uszkodzenie **tkanki wokół miejsca leczenia** (tj. nadżerki, **owrzodzenie, martwica skóry**). Z tego powodu lek <nazwa produktu> należy podawać wyłącznie podskórnice.

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

[...]

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania

- **Reakcja w miejscu wstrzyknięcia: uszkodzenie tkanek i śmierć komórek (martwica) wokół miejsca wstrzyknięcia**

Aneks III

Warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Zainteresowane kraje członkowskie lub referencyjny kraj członkowski (jeśli dotyczy) zapewnią, aby podmioty odpowiedzialne spełniły następujące warunki:

Warunki	Data
<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu kwasu deoksyholowego i substancji pokrewnych opracuje i przedłoży materiały edukacyjne zgodnie z uzgodnionymi zasadniczymi elementami. Materiały te powinny zapewnić, że lekarze będą poinformowani, a pacjenci zrozumieją i będą świadomi zagrożeń związanych z podaniem kwasu deoksyholowego.</p> <p>Materiały te należy przedłożyć właściwym władzom krajowym:</p>	<p>W ciągu 3 miesięcy od zakończenia aktualnej procedury.</p>

Aneks IV

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh 12 grudnia 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	26. stycznia 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	27. marca 2019 r.