

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru acidul deoxicolic, concluziile științifice sunt următoarele:

O semnalizare cu privire la necroza la nivelul locului de injectare ridicată pe parcursul intervalului și o evaluare cumulativă (până la 29 aprilie 2018) au regăsit 39 de cazuri, din care 19 cazuri au fost legate de necroza pielii (8 grave) și 23 de cazuri au raportat ulcerația pielii (4 grave). Luând în considerare localizarea necrozei la nivelul sau în apropierea zonei submentoniere, asocierea temporală și mecanismul plauzibil, o asociere cauzală între acidul deoxicolic și necroza la nivelul locului de injectare, precum și necroza arterială la nivelul locului de injectare este o posibilitate cel puțin rezonabilă. Prin urmare PRAC recomandă o actualizare a informațiilor referitoare la medicament, o actualizare a materialului educativ și o Comunicare directă pentru profesioniștii din domeniul sănătății pentru a-i informa pe profesioniștii relevanți din domeniul sănătății asupra riscului de necroză la nivelul locului de injectare.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru acidul deoxicolic, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin acid deoxicolic este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care medicamente suplimentare care conțin acid deoxicolic sunt în prezent autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri viitoare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca statele membre în cauză și Aplicații/Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat).

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Atenționarea trebuie revizuită după cum urmează:

Trebuie acordată o atenție specială pentru a preveni o injecție intradermică sau intramusculară accidentală. **<denumirea produsului>** Belkyra trebuie injectat la mijlocul țesutului gras subcutanat pre-platismal, în zona submentonieră. **Tehnicile de injecție necorespunzătoare, precum injecții superficiale, injecții în vasele de sânge și injecțiile fără grila de marcare a pielii pot conduce la ulceratia și necroza pielii.** Nu retrageți **În timpul injecției** acul **nu trebuie să fie retras** din grăsimea subcutanată în timpul injecției, acest lucru putând crește riscul de expunere intradermică și al unei eventuale ulcerării **și necroze** ale pielii. **<denumirea produsului> nu trebuie readministrat niciodată dacă apare ulceratie la nivelul locului de injecție sau necroză la nivelul locului de injecție.**

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la ASO Tulburări generale și la nivelul locului de administrare cu frecvență necunoscută:

Necroză la nivelul locului de injecție

Necroză arterială la nivelul locului de injecție

Următoarele informații sunt propuse pentru a fi incluse ca notă de subsol pentru reacția adversă necroză la nivelul locului de injecție:

Reacțiile adverse legate de necroza la nivelul locului de injecție au fost raportate ca necroza grăsimii, necroză, necroza pielii și necroza țesuturilor moi. Aceste evenimente au avut loc în jurul zonei de tratament variind între 0,5 cm și 3 cm. În cazuri rare a fost afectată întreaga zonă submentonieră.

Prospect

Secțiunea Atenționări și precauții trebuie revizuită în conformitate cu propunerea RCP:

Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să utilizați <Denumirea produsului>

Atenționări și precauții

[...]

- Pot apărea leziuni temporare ale țesuturilor **în jurul zonei de tratament** (respectiv, eroziunea pielii, **ulceratie, necroză**) dacă Belkyra este injectat în alte structuri decât grăsimea subcutanată. Prin urmare, Belkyra trebuie administrat exclusiv subcutanat. **Dacă apare necroza sau ulceratia, nu trebuie să vi se mai administreze niciodată tratament cu <denumirea produsului> (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile).**

Pct. 4 Reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în conformitate cu propunerea RCP:

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

[...]

- Pot apărea leziuni temporare ale țesuturilor **în jurul zonei de tratament** (respectiv, eroziunea pielii, **ulceratie, necroză**) dacă <Denumirea produsului> este injectat în alte structuri decât grăsimea subcutanată. Prin urmare, <Denumirea produsului> trebuie administrat exclusiv subcutanat.

Dacă manifestați aceste **oricare din** reacțiile adverse **de mai sus**, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

[...]

Reacții adverse la care frecvența este necunoscută:

- **Reacție la nivelul locului de injectare: afectarea tesuturilor și moartea celulară (necroză) în jurul zonei de tratament**

Anexa III

Condițiile autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Autoritățile naționale competente ale statului membru (statelor membre) sau statul membru (statele membre) de referință, dacă este cazul, trebuie să se asigure că următoarele condiții sunt îndeplinite de către DAPP:

Condiții	Data
<p>Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru acidul deoxicolic și substanțele înrudite trebuie să dezvolte și să depună materialele educaționale în conformitate cu elementele centrale convenite.</p> <p>Aceste materiale trebuie să asigure că prescriptorii sunt informați și că pacienții înțeleg și recunosc riscurile asociate cu acidul deoxicolic.</p> <p>Acestea trebuie să fie depuse la autoritățile naționale competente:</p>	<p>În interval de 3 luni de la finalizarea procedurii curente.</p>

Anexa IV

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	12 decembrie 2018 Reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	26 ianuarie 2019
Implementarea poziției de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	27 martie 2019