

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) 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:

Počas hodnoteného obdobia došlo k výskytu nekrózy v mieste podania injekcie a pri kumulatívnej kontrole (do 29. apríla 2018) sa zaznamenalo 39 prípadov, z ktorých sa 19 prípadov týkalo nekrózy kože (8 závažných) a 23 prípadov ulcerácie kože (4 závažné). Vzhľadom na lokalizáciu nekrózy v submentálnej oblasti alebo v jej blízkosti, časovú spojitosť a pravdepodobný mechanizmus, je príčinná súvislosť medzi kyselinou deoxycholovou a nekrózou v mieste podania injekcie aj nekrózou artérie v mieste podania injekcie prinajmenšom opodstatnenou možnosťou. PRAC preto odporúča aktualizovať informácie o liekoch, aktualizovať vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov a rozoslať Oznam držiteľa/DHPC s cieľom informovať príslušných zdravotníckych pracovníkov o riziku nekrózy v mieste podania injekcie.

Koordináčna 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 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 vnútroštátne registrovaný (registrované)
liek (lieky)**

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie má byť upravené nasledovne:

Je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo neúmyselnej intradermálnej alebo intramuskulárnej injekcii. **<Názov lieku>** 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 kože a nekrózu. Nevytahujte ihlu. Počas podávania injekcie sa ihla nesmie vyťahovať z podkožného tukového tkaniva počas podávania injekcie, pretože to môže zvýšiť riziko intradermálnej expozície a potenciálnu ulceráciu a nekrózu kože. <Názov lieku> sa nikdy nesmie opakovane podávať, ak sa vyskytne ulcerácia v mieste injekcie alebo nekróza v mieste injekcie.**

- Časť 4.8

Nasledujúce nežiaduce reakcie majú byť pridané do triedy orgánových systémov „Celkové poruchy a reakcie v mieste podania“ s frekvenciou výskytu „neznáme“:

Nekróza v mieste podania injekcie

Nekróza artérie v mieste podania injekcie

Nasledujúca informácia má byť pridaná ako poznámka pod čiarou (tabuľkou) pre nežiaducu reakciu nekrózy v mieste podania injekcie:

Zaznamenali sa nežiaduce reakcie súvisiace s nekrózou v mieste podania injekcie, napríklad nekróza tukového tkaniva, nekróza, nekróza kože a nekróza mäkkého tkaniva. Tieto reakcie sa vyskytli v okolí liečenej oblasti, pričom postihnutá oblasť bola v rozsahu 0,5 cm až 3 cm. V zriedkavých prípadoch bola postihnutá celá submentálna oblasť.

Písomná informácia pre používateľa

V súlade s návrhom súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť upravené upozornenia a opatrenia:

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete><použijete> <názov lieku>

Upozornenia a opatrenia

[...]

- Ak sa injekcia <názov lieku> podá do iných štruktúr ako je podkožné tukové tkanivo, **môže sa vyskytnúť dočasné poškodenie tkaniva v okolí liečenej oblasti** (t. j. erózia kože, **vznik vredov, odumretie kožných buniek**). Z tohto dôvodu sa má <názov lieku> podávať len podkožne. **Ak**

dôjde k vzniku vredov alebo odumretiu kožných buniek, liečba <názov lieku> sa nesmie znova začať (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky).

Časť 4. Možné vedľajšie účinky

V súlade s návrhom súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť pridané nasledujúce vedľajšie účinky:

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

[...]

- Ak sa injekcia <názov lieku> podá do iných štruktúr ako je podkožné tukové tkanivo, môže sa vyskytnúť ~~časné~~ poškodenie tkaniva **v okolí liečenej oblasti** (napr. erózia kože, **vznik vredov, odumretie kožných buniek**). Z tohto dôvodu sa má <názov lieku> podávať len podkožne.

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

[...]

Neznáme vedľajšie účinky (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- **Reakcia v mieste podania injekcie: poškodenie tkaniva a bunková smrť (nekróza) v okolí liečenej oblasti.**

Príloha III

Podmienky vydania rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii lieku

Ak je to uplatniteľné, príslušné vnútroštátne orgány členského štátu (členských štátov) alebo referenčného štátu(referenčných štátov) zabezpečia, aby držiteľia rozhodnutia o registrácii splnili tieto podmienky:

Podmienky	Dátum
<p>Držiteľia rozhodnutia o registrácii liekov obsahujúcich kyselinu deoxycholovú a príbuzné látky vypracujú a predložia vzdelávacie materiály podľa dohodnutých kľúčových prvkov. Tieto materiály majú zabezpečiť, aby bol predpisujúci lekár informovaný a pacienti porozumeli a uvedomovali si existenciu rizík spojených s používaním kyseliny deoxycholovej.</p> <p>Tieto materiály je potrebné predložiť príslušným vnútroštátnym orgánom:</p>	<p>Do 3 mesiacov od ukončenia aktuálnej procedúry.</p>

Príloha IV

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh 12. december 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	26. január 2019
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	27. marec 2019