

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for deoxycholsyre er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

En omfattende gennemgang af hændelser med ardannelse i databasen over kliniske forsøg blev udført på baggrund af akkumulerede data indsamlet fra alle 16 gennemførte ATX-101-interventionsstudier. Der blev fundet elleve tilfælde i databasen over kliniske forsøg (10 tilfælde i behandlingsgruppen og 1 tilfælde i placebogruppen). I tre af dem oplevede patienterne ardannelse, i to tilfælde blev der rapporteret ardannelse på injektionsstedet, fem patienter oplevede fibrose på injektionsstedet og én patient rapporterede skorpedannelse på injektionsstedet. I de tre tilfælde, hvor hændelserne med ardannelse og ardannelse på injektionsstedet blev anset for at have forbindelse til studielægemidlet, havde patienterne tidligere haft sår på injektionsstedet.

Resultaterne af en akkumuleret søgning i Allergans globale sikkerhedsdatabase returnerede 43 tilfælde, som indikerede ardannelseshændelser, for hvilke størstedelen af de rapporterede foretrukne termer (top 5) var: Ardannelse på injektionsstedet (11 tilfælde), ardannelse (7 tilfælde), skorpedannelse på injektionsstedet (6 tilfælde), fordybninger (4 tilfælde) og atrofi på injektionsstedet (3 tilfælde). I 11 tilfælde udvikledes der ardannelse på huden efter enten sår på injektionsstedet, nekrose/nekrose i blødt væv eller i ét enkelt tilfælde hudlæsion. Forbindelsen mellem medicineringsfejl og ardannelse på injektionsstedet blev evalueret i 8 tilfælde. Tre tilfælde rapporterede ikke hændelser med relevans for vurdering af ardannelsessignalet og blev ikke medtaget i dataanalysen.

Der blev fundet to artikler i litteraturen med rapportering af ardannelse på injektionsstedet. I den ene artikel, (Ramirez et al. 2019), fremlægges to tilfælde, hvor der forekom permanente bivirkninger efter DCA-injektion, herunder en sårskorpe, hypertrofisk ardannelse og permanent nedsunkne ar. En af de beskrevne patienter udviklede et "sår og sårskorpe" dage efter injektionen. Hos en anden patient blev der én måned efter den anden behandlingssession set flere nedsunkne ar forrest på patientens hals, som var tydeligst, når patientens hals var hyperekstenderet, svarende til stedet for DCA-injektion. I en anden artikel i litteraturen (Sachdev et al. 2018) beskrev forfatterne en hændelse med en indureret erytematøs lineær plaque langs mandibula, der forekom efter DCA-injektion i arteria facialis, som medførte hudnekrose.

På baggrund af en akkumuleret gennemgang af forhåndenværende data og biologisk plausibilitet er der tilstrækkelig evidens for en kausal forbindelse mellem forekomst af ardannelse på injektionsstedet og anvendelse af deoxycholsyre. På baggrund af denne evaluering anbefales det at tilføje hændelsen Ardannelse på injektionsstedet til produktinformationen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at anføre denne bivirkning med hyppigheden ikke almindelig på baggrund af data fra kliniske forsøg.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for deoxycholsyre er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder deoxycholsyre, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende deoxycholsyre allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

<...>

Injektioner i eller i nærheden af følsomme områder

<...>

Der bør udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet intradermal eller intramuskulær injektion. Belkyra bør injiceres midtvejs i det pre-platysmale subkutane fedtlag i det submentale behandlingsområde. Forkert injektionsteknik, f.eks. superficiel injektion, injektion i blodkar og injektion uden for hudmarkeringsnettet, kan resultere i sår i huden og nekrose **samt ardannelse (se pkt. 4.8)**. Nålen må ikke trækkes tilbage fra det subkutane fedtlag under injektionen, da det kan øge risikoen for intradermal eksponering og potentielle sår i huden og nekrose. Hvis der forekommer sår eller nekrose på injektionsstedet, må Belkyra aldrig administreres igen.

- **4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet med hyppigheden "ikke almindelig":

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Injektionssted: Alopeci, urticaria, sår, overfølsomhed, <u>ardannelse**</u>
---	-----------------	--

<...>

**** Ardannelse på injektionsstedet er blevet rapporteret som et resultat af sår i huden eller nekrose (se pkt. 4.4) og som arvæv efter injektionen.**

Indlægsseddel

Indlægsseddel

- **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Belkyra**

<...>

Der kan forekomme vævsskade omkring behandlingsstedet (f.eks. huderosion, sår, celledød). **Dette kan medføre ardannelse.** Hvis der forekommer sår eller celledød, må du aldrig få behandling med Belkyra igen (se afsnit 4 Bivirkninger).

~~Disse bivirkninger er alle forsvundet uden varige men og uden behandling.~~

- **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

- Der kan forekomme midlertidig nerveskade i kæben, som fører til et skævt smil eller svaghed i ansigtsmuskulaturen.
- Der kan forekomme vævsskade omkring behandlingsstedet (f.eks. huderosion, sår, celledød).

Dette kan medføre ardannelse.

Hvis du oplever en eller flere af ovenstående bivirkninger, skal du straks kontakte lægen eller sundhedspersonalet.

<...>

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

Reaktioner på injektionsstedet:

- <...>
- **ardannelse**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde december 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	24. januar 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	25. marts 2021