

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Deoxycholsäure wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Es erfolgte eine umfassende Datenbanküberprüfung der klinischen Studien bezüglich Narbenbildung, basierend auf kumulativen Daten aus allen 16 abgeschlossenen interventionellen ATX-101-Studien. Es wurden 11 Fälle in den klinischen Studien identifiziert (10 Fälle in der Behandlungsgruppe und 1 Fall in der Placebogruppe). Bei 3 Probanden kam es zu einer Narbenbildung, in 2 Fällen wurde über Narbenbildung an der Injektionsstelle berichtet, bei 5 Probanden kam es zu einer Fibrose an der Injektionsstelle und ein Proband berichtete über Schorfbildung an der Injektionsstelle. In den 3 Fällen, in denen eine Narbenbildung bzw. Narbenbildung an der Injektionsstelle in Verbindung mit dem Prüfpräparat festgestellt wurde, wiesen die Probanden zuvor eine Ulzeration an der Injektionsstelle auf.

Im Ergebnis einer kumulativen Abfrage der globalen Sicherheitsdatenbank von Allergan wurden 43 Fälle identifiziert, die auf Narbenbildung hinwiesen, von denen die folgenden bevorzugten Begriffe (PTs) mehrheitlich gemeldet wurden (Top 5): Narbenbildung an der Injektionsstelle (11 Fälle), Narbe (7 Fälle), Schorf an der Injektionsstelle (6 Fälle), Vertiefung (4 Fälle) und Atrophie an der Injektionsstelle (3 Fälle). In 11 Fällen kam es zu einer Narbenbildung der Haut entweder infolge einer Ulzeration an der Injektionsstelle, einer Nekrose/Weichteilnekrose oder, in einem Fall, einer Hautläsion. Der Zusammenhang zwischen Medikationsfehlern und Narbenbildung an der Injektionsstelle wurde in 8 Fällen evaluiert. In 3 Fällen wurden keine für die Signalbewertung relevanten Ereignisse berichtet und diese wurden daher nicht in die Datenanalyse eingeschlossen.

Es wurden zwei Literaturartikel gefunden, die über Narbenbildung an der Injektionsstelle berichteten. In einem Artikel (Ramirez et al. 2019) werden zwei Fälle vorgestellt, bei denen es nach einer Deoxycholsäure-Injektion zu dauerhaften unerwünschten Ereignissen kam, darunter Schorf, hypertrophe Narbe und dauerhaft eingezogene Narben. Einer der vorgestellten Patienten zeigte Tage nach der Injektion eine „Wund- und Schorfbildung“. Bei einem zweiten Patienten zeigten sich einen Monat nach der zweiten Behandlungssitzung mehrere eingezogene Narben an der Vorderseite des Halses, die insbesondere beim Überstrecken des Halses in Erscheinung traten, und die den Deoxycholsäure-Injektionsstellen entsprachen. In einem weiteren Artikel (Sachdev et al. 2018) beschreiben die Autoren die Bildung einer indurierten, geradlinig verlaufenden erythematösen Plaque entlang des Unterkiefers nach einer Deoxycholsäure-Injektion in die Arteria facialis, die eine Hautnekrose verursachte.

Basierend auf der kumulativen Überprüfung verfügbarer Daten und der biologischen Plausibilität gibt es ausreichende Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Narbenbildung an der Injektionsstelle und dem Einsatz von Deoxycholsäure. Auf der Grundlage dieser Bewertung wird empfohlen, Narbenbildung an der Injektionsstelle in den Produktinformationen zu ergänzen. Auf Grundlage der Daten aus klinischen Studien schlug der Zulassungsinhaber vor, diese Nebenwirkung mit der Häufigkeit „gelegentlich“ aufzuführen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Deoxycholsäure der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Deoxycholsäure enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern

weitere Arzneimittel, die Deoxycholsäure enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~).

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

<...>

Injektionen in oder nahe vulnerabler Regionen

<...>

Es ist darauf zu achten, versehentliche intradermale oder intramuskuläre Injektionen zu vermeiden. X ist mittig in das subkutane Fettgewebe zwischen Dermis und Platysma im submentalen Bereich zu injizieren. Ungeeignete Injektionstechniken, wie z. B. oberflächliche Injektionen, Injektionen in Blutgefäße und Injektionen ohne vorherige Markierung der Injektionsstellen, können zu Hautulzerationen und Nekrosen **sowie zu Narbenbildung** führen (**siehe Abschnitt 4.8**). Während der Injektion darf die Nadel nicht aus dem subkutanen Fett herausgezogen werden, da dies das Risiko einer intradermalen Exposition und potenzieller Hautulzerationen und Nekrosen erhöhen könnte. X darf nie wieder verabreicht werden, wenn Ulzerationen an der Injektionsstelle oder Nekrosen an der Injektionsstelle auftreten.

- **4.8 Nebenwirkungen**

Folgende Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit der Häufigkeit „gelegentlich“ aufgenommen werden:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Injektionsstelle: Alopezie, Urtikaria, Ulkus, Überempfindlichkeit, <u>Narbe**</u>
--	--------------	--

<...>

**** Eine Narbenbildung an der Injektionsstelle wurde infolge von Hautulzerationen und Nekrosen (siehe Abschnitt 4.4) sowie als Narbengewebe nach der Injektion berichtet.**

Packungsbeilage

- **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von X beachten?**

<...>

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

<...>

Es können Gewebeschädigungen um den Behandlungsbereich (z. B. Hautdefekte, Geschwürbildung, Gewebetod (Nekrose)) auftreten. **Dadurch kann es zu einer Narbenbildung kommen.** Wenn bei Ihnen eine Geschwürbildung oder Gewebetod auftritt, dürfen Sie nie wieder eine Behandlung mit X erhalten (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

~~Diese Nebenwirkungen klingen jedoch ohne dauerhafte Auswirkungen und ohne Behandlung vollständig ab.~~

- **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- Es können vorübergehende Nervenverletzungen im Kiefer auftreten, die zu einer ungleichmäßigen Mimik oder einer Gesichtsmuskelschwäche führen.
- Es können Gewebeschädigungen um den Behandlungsbereich (z. B. Hautdefekte, Geschwürbildung, Gewebetod (Nekrose)) auftreten. **Dadurch kann es zu einer Narbenbildung kommen.**

Wenn bei Ihnen eine der oben genannten Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

<...>

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Reaktionen an der Injektionsstelle:

- <...>
- **Narbe**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	24. Januar 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. März 2021