

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:

Et signal om nekrose på injektionsstedet opstået under intervallet og en akkumuleret gennemgang (frem til 29. april 2018) viste 39 tilfælde, hvoraf 19 tilfælde omhandlede hudnekrose (8 alvorlige) og 23 tilfælde rapporterede sår i huden (4 alvorlige). Under hensyntagen til lokalisering af nekrose i eller nær det submentale område, den temporale tilknytning og den sandsynlige mekanisme, er en kausal forbindelse mellem deoxycholsyre og både nekrose og arterienekrose på injektionsstedet i det mindste en rimelig mulighed. Derfor anbefaler PRAC en opdatering af produktinformationen, en opdatering af undervisningsmaterialet og en direkte meddelelse til læger og sundhedspersonale (DHPC) for at informere relevante læger og sundhedspersonale om risikoen for nekrose på injektionsstedet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

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/-tilladelse 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 produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning).

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Advarslen skal ændres på følgende måde:

Der bør udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet intradermal eller intramuskulær injektion.

<produktnavn> 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.**

~~Træk ikke nålen tilbage.~~ **Nålen må ikke trækkes tilbage** fra det subkutane fedtlag **under injektionen** ~~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 <produktnavn> aldrig administreres igen.**

- Pkt. 4.8

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

Nekrose på injektionsstedet

Arterienekrose på injektionsstedet

Det foreslås at følgende information medtages som en fodnote til bivirkningen "nekrose på injektionsstedet":

Bivirkninger i forbindelse med nekrose på injektionsstedet blev rapporteret som fedtnekrose, nekrose, hudnekrose og nekrose i blødt væv. Disse hændelser forekom omkring behandlingsstedet og det berørte område var mellem 0,5 cm og 3 cm. I sjældne tilfælde var hele det submentale område påvirket.

Indlægsseddel

Advarsler og forholdsregler bør ændres i overensstemmelse med SmPC forslag:

Afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge <Produktnavn>

Advarsler og forholdsregler

[...]

- Der kan forekomme midlertidig vævsskade **omkring behandlingsstedet** (f.eks. huderosion, **sår, celledød**). Hvis Belkyra injiceres i andre strukturer end underhudsfedt. Derfor må Belkyra kun gives som subkutan injektion (under huden). **Hvis der forekommer sår eller celledød, må du aldrig få behandling med <produktnavn> igen (se afsnit 4 Bivirkninger).**

Afsnit 4. Bivirkninger

Følgende bivirkninger skal tilføjes i overensstemmelse med SmPC forslag:

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

[...]

- Der kan forekomme midlertidig vævsskade **omkring behandlingsstedet** (f.eks. huderosion, **sår, celledød**), hvis <Produktnavn> indjiceres i andre strukturer end underhudsfedt. Derfor må <Produktnavn> kun gives som subkutan injektion (under huden).

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

[...]

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt:

- **Reaktion på injektionsstedet: vævsskade og celledød (nekrose) omkring behandlingsstedet**

BILAG III

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

De nationale kompetente myndigheder i medlemsstat(er) eller reference medlemsstat(er), hvis relevant, skal sikre, at følgende betingelser er opfyldt af indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen:

Betingelser	Dato
Indehaveren af markedsføringstilladelsen for deoxycholsyre og relaterede stoffer skal udvikle og indsende undervisningsmateriale i overensstemmelse med de aftalte kerneelementer. Disse materialer skal sikre, at den ordinerende læge informeres og patienten forstår og anerkender de risici, der er forbundet med deoxycholsyre. Disse skal indsendes til den kompetente nationale myndighed:	Inden for 3 måneder efter afslutning af den aktuelle procedure.

Bilag IV

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde 12.december 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	26. januar 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	27. marts 2019