

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

Während des Berichtszeitraums wurde ein Signal im Hinblick auf Nekrosen an der Injektionsstelle identifiziert. Eine kumulative Auswertung (bis 29. April 2018) erfasste 39 Fälle, darunter 19 Fälle (8 schwerwiegend) von Hautnekrosen sowie 23 Fälle (4 schwerwiegend), in denen über Hautulzerationen berichtet wurde. Angesichts der Lokalisation der Nekrosen im oder nahe dem submentalen Bereich, des zeitlichen Zusammenhangs und des plausiblen Mechanismus, ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Deoxycholsäure und Nekrosen an der Injektionsstelle sowie einer Arteriennekrose an der Injektionsstelle zumindest nachvollziehbar. Aus diesem Grund empfiehlt der PRAC eine Aktualisierung der Produktinformationen, eine Überarbeitung des Schulungsmaterials sowie eine direkte Information der Fachkreise (Direct Healthcare Professional Communication), um das betroffene medizinische Fachpersonal über das Risiko einer Nekrose an der Injektionsstelle zu informieren.

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/enhalten, 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 des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Die Warnhinweise sollten wie folgt überarbeitet werden:

Es ist darauf zu achten, versehentliche intradermale oder intramuskuläre Injektionen zu vermeiden.

<Name des Arzneimittels> Belkyra 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 führen.**

Während der Injektion **darf** die Nadel nicht aus dem subkutanen Fett **herausgezogen werden** herausziehen, da dies das Risiko einer intradermalen Exposition und potenzieller Hautulzerationen **und Nekrosen** erhöhen könnte.

<Name des Arzneimittels> darf nie wieder verabreicht werden, wenn Ulzerationen an der Injektionsstelle oder Nekrosen an der Injektionsstelle auftreten.

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen werden:

Nekrose an der Injektionsstelle

Arteriennekrose an der Injektionsstelle

Folgende Informationen können als Fußnote für die Nebenwirkung „Nekrose an der Injektionsstelle“ eingefügt werden:

Nebenwirkungen, die einer Nekrose an der Injektionsstelle zugeordnet werden, wurden als Fettnekrose, Nekrose, Hautnekrose und Weichteilnekrose gemeldet. Diese Ereignisse traten um den Behandlungsbereich auf, wobei der betroffene Bereich eine Größe zwischen 0,5 cm und 3 cm aufwies. In seltenen Fällen war der gesamte submentale Bereich betroffen.

Packungsbeilage

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sollten in Übereinstimmung mit dem Vorschlag für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels überarbeitet werden:

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Name des Arzneimittels> beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

- Es können vorübergehende Gewebeschädigungen **um den Behandlungsbereich** (z. B. Hautdefekte, **Geschwürbildung, Gewebetod (Nekrose)**) auftreten, wenn Belkyra statt in das Unterhautfettgewebe in andere Strukturen injiziert wird. Daher darf Belkyra nur subkutan verabreicht werden. **Wenn bei Ihnen eine Geschwürbildung oder Gewebetod auftritt,**

dürfen Sie nie wieder eine Behandlung mit <Name des Arzneimittels> erhalten (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Folgende Nebenwirkungen sollten in Übereinstimmung mit dem Vorschlag für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden:

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

[...]

- Es können vorübergehende Gewebeschädigungen **um den Behandlungsbereich** (z. B. Hautdefekte, **Geschwürbildung, Gewebetod (Nekrose)**) auftreten, wenn <Name des Arzneimittels> statt in das Unterhautfettgewebe in andere Strukturen injiziert wird. Daher darf <Name des Arzneimittels> nur subkutan verabreicht werden.

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

[...]

Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“:

- **Reaktion an der Injektionsstelle: Gewebeschäden und Gewebetod (Nekrose) um den Behandlungsbereich**

Anhang III
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Zuständige nationale Behörden der Mitgliedstaaten oder ggf. Referenzmitgliedstaaten haben sicherzustellen, dass folgende Bedingungen durch den/die Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen erfüllt sind:

Bedingungen	Datum
<p>Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Deoxycholsäure und verwandten Stoffen haben Schulungsmaterialien für die vereinbarten Kernpunkte auszuarbeiten und vorzulegen. Diese Materialien sollten sicherstellen, dass die Verordner entsprechend informiert sind und dass die Patienten die Risiken einer Behandlung mit Deoxycholsäure verstehen und zur Kenntnis nehmen.</p> <p>Diese sollten den zuständigen nationalen Behörden vorgelegt werden.</p>	<p>Innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss des laufenden Verfahrens.</p>

Anhang IV

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh am 12. Dezember 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge zur Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	26. Januar 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. März 2019