

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor deoxycholinezuur, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gedurende de rapporteringsperiode van deze PSUR werd een aantal gevallen van necrose op de injectieplaats gesignaleerd. Na een cumulatieve beoordeling (tot 29 april 2018) bleek het om 39 gevallen te gaan, waarvan 19 gevallen huidnecrose betrof (waarvan 8 ernstig) en 23 gevallen van huidulceraties (waarvan 4 ernstig). Rekening houdend met de lokalisatie van necrose in of in de buurt van het submentale gebied, het temporele verband en het aannemelijke mechanisme, is een causaal verband tussen deoxycholinezuur en zowel necrose op de injectieplaats als slagadernecrose op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Daarom adviseert het PRAC om de productinformatie en voorlichtingsmaterialen te actualiseren en een Direct Healthcare Professional Communication uit te brengen om de betreffende gezondheidszorgprofessionals te informeren over het risico op necrose op de injectieplaats.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor deoxycholinezuur is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die deoxycholinezuur bevatten, ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die deoxycholinezuur bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~).

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De waarschuwing moet als volgt worden herzien:

Er dient voorkomen te worden dat er onbedoeld intradermaal of intramusculair wordt geïnjecteerd. **<Productnaam>** Belkyra moet halverwege het preplatysmale subcutane vetweefsel in het submentale gebied worden geïnjecteerd. **Onjuiste injectietechnieken, zoals oppervlakkige injecties, intravasculaire injecties en het nalaten van gebruik van een injectieraster voor het markeren van de injectieplaats, kunnen leiden tot huidulceratie en necrose.** ~~Trek de naald niet terug.~~ **Tijdens** het injecteren **mag de naald niet** uit het subcutane vet **worden teruggetrokken** tijdens het injecteren, omdat dit het risico op intradermale blootstelling en mogelijke huidulceratie **en necrose** kan vergroten. **<Productnaam> mag nooit opnieuw worden toegediend als er ulceratie of necrose op de injectieplaats zijn opgetreden.**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder Systeem/orgaanklasse: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen, met als frequentie 'Niet bekend':

Necrose op de injectieplaats

Slagadernecrose op de injectieplaats

De volgende informatie kan worden toegevoegd als kanttekening bij de bijwerking van necrose op de injectieplaats:

Er zijn bijwerkingen gerapporteerd die verband houden met necrose op de injectieplaats, zoals necrose van vetweefsel, necrose, necrose van de huid en necrose van zacht weefsel. Deze bijwerkingen traden op rondom het behandelgebied, waarbij het aangetaste gebied varieerde tussen 0,5 cm en 3 cm. In zeldzame gevallen was het gehele submentale gebied aangetast.

Bijsluiter

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen moeten worden herzien in overeenstemming met de aanbeveling van de SmPC:

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

- Tijdelijke **Rondom het behandelgebied kan zich** weefselbeschadiging (bijvoorbeeld huiderosie, **ulceratie, necrose**) kan zich voordoen als dit middel in andere weefsels dan onderhuids vet wordt geïnjecteerd. Om die reden mag dit middel alleen onder de huid (subcutaan) worden toegediend. **Als**

er ulceratie of necrose optreedt, mag u nooit meer worden behandeld met <productnaam> (zie rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen).

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd in overeenstemming met de aanbeveling van de SmPC:

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

[...]

- Tijdelijke **Rondom het behandelgebied kan zich** weefselbeschadiging (bijvoorbeeld huiderosie, **ulceratie, necrose**) voordoen als dit middel in andere weefsels wordt geïnjecteerd dan in onderhuids vet. Om die reden mag dit middel alleen onder de huid (subcutaan) worden toegediend.

Krijgt u last van een van ~~deze~~ **bovenstaande** bijwerkingen? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

[...]

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:

- **Reactie op de injectieplaats: weefselbeschadiging en celdood (necrose) rondom het behandelgebied**

Bijlage III

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen

De nationale bevoegde autoriteiten van lidstaten of referentielidstaten zullen, indien van toepassing, ervoor zorgen dat de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen voldoen aan de volgende voorwaarden:

Voorwaarden	Datum
<p>De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van deoxycholinezuur en verwante stoffen moeten voorlichtingsmaterialen ontwikkelen en indienen waarin de afgesproken kernelementen aan bod komen. Deze materialen moeten ervoor zorgen dat voorschrijvers worden geïnformeerd en dat patiënten de risico's die gepaard gaan met deoxycholinezuur begrijpen en erkennen.</p> <p>Deze voorlichtingsmaterialen moeten worden ingediend bij de nationale bevoegde autoriteiten:</p>	<p>Binnen 3 maanden na afronding van de huidige procedure.</p>

Bijlage IV

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	12 december 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	26 januari 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 maart 2019