

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringen(e) (PSUR) for deoksykolsyre, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Meldinger om nekrose på injeksjonsstedet som fremkom i det aktuelle tidsrommet og en kumulativ gjennomgang (frem til 29. april 2018) avdekket 39 tilfeller, hvorav 19 tilfeller vedrørte hudnekrose (8 alvorlige) og 23 tilfeller rapporterte om sår dannelse i huden (4 alvorlige). Med tanke på lokaliseringen av nekrose i eller nær submentalområdet, den tidsmessige sammenhengen og den åpenbare mekanismen, er en årsakssammenheng mellom deoksykolsyre og nekrose på injeksjonsstedet samt arterienekrose på injeksjonsstedet i det minste en rimelig mulighet. Derfor anbefaler PRAC en oppdatering av produktinformasjonen, en oppdatering av opplæringsmateriellet og en direkte melding til helsepersonell (DHPC) for å informere relevant helsepersonell om risikoen for nekrose på injeksjonsstedet.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for deoksykolsyre mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder deoksykolsyre er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder deoksykolsyre er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket).

Preparatomtale

- Punkt 4.4

Advarselen skal revideres som følger:

Utvis forsiktighet for å unngå utilsiktet intradermal eller intramuskulær injeksjon.

<produktnavn> Belkyra skal injiseres midtveis inn i subkutant fettlag på utsiden av platysma i det submentale området. **Feil injeksjonsteknikker, som overfladiske injeksjoner, injeksjoner i blodkar og injeksjoner uten markeringer på huden, kan resultere i sårdannelser i huden samt nekrose. Ikke trekk-Under injisering skal nålen ikke trekkes** ut av subkutant fett-~~under injeksjonen~~, ettersom dette kan øke risikoen for intradermal eksponering og potensiell sårdannelse i huden **samt nekrose. <produktnavn> skal aldri administreres på nytt dersom det oppstår sårdannelse eller nekrose på injeksjonsstedet.**

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til i organklassesystemet Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet med frekvensen ikke kjent:

Nekrose på injeksjonsstedet

Arterienekrose på injeksjonsstedet

Følgende informasjon foreslås å tas med som en fotnote for bivirkningen nekrose på injeksjonsstedet:

Bivirkninger knyttet til nekrose på injeksjonsstedet er rapportert som fettnekrose, nekrose, hudnekrose og bløtvevsnekrose. Disse hendelsene har oppstått rundt behandlingsområdet, og det berørte området har variert mellom 0,5 cm og 3 cm. I sjeldne tilfeller ble hele submentalområdet berørt.

Pakningsvedlegg

Advarsler og forsiktighetsregler skal revideres i tråd med forslaget for preparatomtalen:

Punkt 2. Hva du må vite før du bruker <produktnavn>

Advarsler og forsiktighetsregler

[...]

- Midlertidig ~~v~~evsskade **rundt behandlingsområdet** (dvs. huderosjon, **sårdannelse, nekrose**) kan oppstå ~~hvis Belkyra injiseres i annet vev enn underhudsfett. Derfor må Belkyra kun injiseres i underhuden.~~ **Hvis det oppstår sårdannelse eller nekrose, skal du aldri gjennomgå behandling med <produktnavn> igjen (se pkt. 4 Mulige bivirkninger).**

Punkt 4. Mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger skal revideres i tråd med forslaget for preparatomtalen:

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

[...]

- Midlertidig ~~v~~evsskade **rundt behandlingsområdet** (dvs. huderosjon, **sårdannelse, nekrose**) kan oppstå ~~hvis <produktnavn> injiseres i annet vev enn underhudsfett. Derfor må <produktnavn> kun injiseres i underhuden.~~

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever disse **noen av de ovennevnte** bivirkningene.

[...]

Bivirkninger hvor frekvensen ikke er kjent:

- **Reaksjon på injeksjonsstedet: vevsskade og celledød (nekrose) rundt behandlingsområdet**

Vedlegg III
Vilkår for markedsføringstillatelse(n)

Nasjonale myndigheter i medlemsstaten(e) eller referansemedlemsstaten(e), alt ettersom, skal sørge for at følgende vilkår oppfylles av innehaveren(e) av markedsføringstillatelsen

Vilkår	Dato
<p>Innehaverne av markedsføringstillatelse for deoksylosyre og beslektede virkestoffer skal utvikle og sende inn opplæringsmateriell i samsvar med avtalte kjerneelementer. Dette materiellet skal sikre at forskrivere blir informert og pasientene forstår og anerkjenner risikoene som er forbundet med deoksylosyre.</p> <p>Dette skal oversendes til nasjonale myndigheter:</p>	<p>Innen 3 måneder etter at gjeldende prosedyre er avsluttet.</p>

Vedlegg IV

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	12. desember 2018 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	26. januar 2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	27. mars 2019