

Bijlage I

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning
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:

De klinische studie databank is grondig beoordeeld met betrekking tot voorvallen van littekenvorming op basis van cumulatieve gegevens die zijn verzameld van alle 16 voltooide interventionele ATX-101-studies. Er werden elf gevallen uit klinische studies verkregen (10 gevallen in de behandelgroep en 1 in de placebogroep). In drie gevallen kregen de proefpersonen littekens, in twee gevallen littekenvorming op de injectieplaats, in vijf gevallen fibrose op de injectieplaats en in één geval korstvorming op de injectieplaats. In de drie gevallen met littekenvorming, al dan niet op de injectieplaats, die werden beschouwd als gerelateerd aan het studiegeneesmiddel, hadden de proefpersonen eerder last van injectieplaatsulceratie.

De resultaten van een cumulatieve zoekactie in de wereldwijde veiligheidsdatabase van Allergan leverden 43 gevallen op die duiden op littekenvorming, waarvan de meest gemelde PT's (top 5) de volgende waren: Litteken op de injectieplaats (11 gevallen), littekenvorming (7 gevallen), korstvorming op de injectieplaats (6 gevallen), indeuking (4 gevallen) en atrofie van de injectieplaats (3 gevallen). In 11 gevallen ontstond er littekenvorming op de huid na injectieplaatsulceratie, necrose/necrose van weke delen of, in één geval, huidlaesie. Het verband tussen medicatiefouten en littekenvorming op de injectieplaats werd in 8 gevallen beoordeeld. In drie gevallen werden er geen voorvallen gemeld die relevant waren voor de beoordeling van tekenen van littekenvorming en deze werden daarom niet opgenomen in de gegevensanalyse.

Er zijn twee artikelen gevonden over littekenvorming op de injectieplaats. In één artikel, (Ramirez et al. 2019) werden twee gevallen besproken waar er sprake was van permanente bijwerkingen na een DCZ-injectie, waaronder eschara, hypertrofisch litteken en permanent ingezonken littekens. Een van de patiënten in het artikel kreeg enkele dagen na de injectie last van een "wonde en eschara". Bij een tweede patiënt werden er een maand na de tweede behandelingssessie meerdere ingezonken littekens waargenomen aan de voorkant van de hals die overeenkwamen met de DCZ-injectieplaatsen. Deze waren het meest zichtbaar bij hyperextensie van de hals. In een tweede artikel (Sachdev et al. 2018), beschrijven de auteurs een voorval van verharde erythemateuze lineaire plaque langs de onderkaak na een DCZ-injectie in de gezichtsader, met huidnecrose tot gevolg.

Op basis van een cumulatieve beoordeling van beschikbare gegevens en biologische plausibiliteit is er genoeg bewijs voor een causaal verband tussen het optreden van littekenvorming op de injectieplaats en het gebruik van deoxycholinezuur. Op basis van deze beoordeling wordt aanbevolen het voorval 'littekenvorming op de injectieplaats' toe te voegen aan de productinformatie. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft voorgesteld om, op basis van de gegevens van de klinische studies, deze bijwerking met frequentie Soms op te nemen.

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 het geneesmiddel dat/de geneesmiddelen die deoxycholinezuur bevat(ten) 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 de nationaal geregistreerde geneesmiddelen

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

- **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

<...>

Injecties in (de buurt van) kwetsbare gebieden

<...>

Er dient voorkomen te worden dat er onbedoeld intradermaal of intramusculair wordt geïnjecteerd. 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 **en littekenvorming (zie rubriek 4.8)**. Tijdens het injecteren mag de naald niet uit het subcutane vet worden teruggetrokken, omdat dit het risico op intradermale blootstelling en mogelijke huidulceratie en necrose kan vergroten. Belkyra mag nooit opnieuw worden toegediend als er ulceratie of necrose op de injectieplaats zijn opgetreden.

- **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse 'Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen' met de frequentie 'Soms':

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Injectieplaats: Alopecia, urticaria, zweer, overgevoeligheid, <u>litteken</u> **
---	------	---

<...>

**** Littekenvorming op de injectieplaats is gerapporteerd als gevolg van huidulceratie of necrose (zie rubriek 4.4) en als littekenweefsel na de injectie.**

Bijsluiters

Bijsluiters

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

<...>

Rondom het behandelgebied kan zich weefselbeschadiging (bijvoorbeeld huiderosie, ulceratie, necrose) voordoen. **Dit kan leiden tot littekenvorming.** Als er ulceratie of necrose optreedt, mag u nooit meer worden behandeld met Belkyra (zie rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen).

~~Deze bijwerkingen zijn allemaal volledig overgegaan zonder blijvende gevolgen en zonder behandeling.~~

- **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

- Er kan sprake zijn van tijdelijke zenuwschade in de kaak, wat kan leiden tot een scheve glimlach of spierzwakte in het gezicht.
- Er kan weefselschade rond het behandelgebied optreden (zoals huiderosie, ulceratie, necrose). **Dit kan leiden tot littekenvorming.**

Krijgt u last van een van bovengenoemde bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

<...>

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

Reacties op de injectieplaats:

- <...>
- **Litteken**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	december 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	24 januari 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	25 maart 2021