

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

Det ble utført en omfattende gjennomgang av kumulative data i en klinisk studiedatabase med arrhendelser, innhentet fra alle 16 fullførte ATX-101-intervensjonsstudier. Elleve tilfeller ble innhentet fra kliniske studier (10 tilfeller i behandlingsgruppen og 1 tilfelle i placebogruppen). I tre av dem opplevde forsøkspersonene arr, i to tilfeller ble det rapportert om arr på injeksjonsstedet, fem forsøkspersoner opplevde fibrose på injeksjonsstedet og én forsøksperson rapporterte om sårskorpedannelse på injeksjonsstedet. I de tre tilfellene hvor hendelser med arrdannelse og arr på injeksjonsstedet ble ansett å være relatert til studielegemidlet, hadde forsøkspersonene tidligere opplevd sår på injeksjonsstedet.

Resultater fra et kumulativt søk i Allergans globale sikkerhetsdatabase frembrakte 43 tilfeller som indikerer arrdannelse, hvorav flertallet rapporterte PT (5 viktigste) var: Arr på injeksjonsstedet (11 tilfeller), arr (7 tilfeller), sårskorpe på injeksjonsstedet (6 tilfeller), fordypning (4 tilfeller) og atrofi på injeksjonsstedet (3 tilfeller). I 11 tilfeller ble arrdannelse utviklet etter enten sårdannelse på injeksjonsstedet, nekrose/bløtvevsnekrose, eller i ett tilfelle, hudlesjon. Sammenhengen mellom medisineringsfeil og arr på injeksjonsstedet ble evaluert i 8 av tilfellene. I tre tilfeller ble det ikke rapportert om hendelser som var relevante for arrsignalvurderingen, og disse ble ikke inkludert i dataanalysen.

Det ble funnet to artikler i litteraturen som rapporterte om arrdannelse på injeksjonsstedet. I én artikkel, (Ramirez et al. 2019) ble det presentert to tilfeller der det oppstod permanente bivirkninger etter DCA-injeksjon, inkludert sårskorpe, hypertrofisk arr og permanent fordypede arr. Én av pasientene som ble presentert, utviklet et sår og en sårskorpe noen dager etter injeksjonen. Hos en annen pasient ble det, en måned etter andre behandling, observert flere fordypede arr på pasientens hals, mest merkbart når pasientens hals ble strukket, tilsvarende injeksjonsstedene for DCA. I en annen artikkel i litteraturen (Sachdev et al. 2018) beskriver forfatterne hendelsen med indurert erytematøst lineært plakk langs underkjeven etter DCA-injeksjon i ansiktsarterien som forårsaket hudnekrose.

Basert på en kumulativ gjennomgang av tilgjengelige data og biologisk plausibilitet, foreligger det tilstrekkelig evidens for en årsakssammenheng mellom forekomst av arr på injeksjonsstedet og bruk av deoksykolsyre. Basert på denne evalueringen anbefales det at hendelsen med arrdannelse på injeksjonsstedet blir tilføyd i produktinformasjonen. Innehaver av markedsføringstillatelsen foreslo å føre opp denne bivirkningen med frekvensen mindre vanlige basert på data fra kliniske studier.

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 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 godkjente 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

- **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

<...>

Injeksjoner i eller i nærheten av utsatte områder

<...>

Utvis forsiktighet for å unngå utilsiktet intradermal eller intramuskulær injeksjon. Belkya skal injiseres midtveis inn i subkutan 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 sårddannelser i huden samt nekrose **og arrdannelse (se pkt. 4.8)**. Under injisering skal nålen ikke trekkes ut av subkutan fett, ettersom dette kan øke risikoen for intradermal eksponering og potensiell sårddannelse i huden samt nekrose. Belkya skal aldri administreres på nytt dersom det oppstår sårddannelse eller nekrose på injeksjonsstedet.

- **4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger skal legges til i organklasserettet Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet med frekvensen “mindre vanlige”:

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Injeksjonssted: Alopecia, urticaria, sår, overfølsomhet, <u>arr**</u>
---	----------------	--

<...>

**** Arrdannelse på injeksjonsstedet har blitt rapportert som et resultat av sårddannelse eller nekrose i huden (se pkt. 4.4) og som arrvev etter injeksjon.**

Pakningsvedlegg

Pakningsvedlegg

- **2. Hva du må vite før du bruker Belkya**

<...>

Vevsskade rundt behandlingsområdet (dvs. huderosjon, sårddannelse, nekrose) kan oppstå. **Dette kan føre til arrdannelse.** Hvis det oppstår sårddannelse eller nekrose, skal du aldri gjennomgå behandling med Belkya igjen (se pkt. 4 Mulige bivirkninger).

~~Alle disse bivirkningene går fullstendig over uten varige effekter og uten behandling.~~

- **4. Mulige bivirkninger**

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

- Det kan forekomme midlertidig nerveskade i kjeven, noe som fører til et ujevnt smil eller svakhet i ansiktsmusklene.
- Vevsskade rundt behandlingsområdet (dvs. huderosjon, sårdannelse, nekrose) kan oppstå. **Dette kan føre til arrdannelse.**

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

<...>

Mindre vanlige bivirkninger (*kan ramme opptil 1 av 100 personer*)

Reaksjoner på injeksjonsstedet:

- <...>
- **Arr**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Desember 2020 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	24. januar 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	25. mars 2021