

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC bedömningsrapport på PSUR(s) för deoxikolsyra, är de vetenskapliga slutsatserna följande:

En signal rörande nekros vid injektionsstället under intervallet och en kumulativ granskning (fram till 20 april 2018) fann 39 fall, av vilka 19 fall rörde hudnekros (8 allvarliga) och 23 fall rapporterade sårbildning på huden (4 allvarliga). Med hänsyn till lokalisering av nekros i eller nära det submentala området, den temporala kopplingen och den troliga mekanismen, är ett orsakssamband mellan deoxikolsyra och både nekros vid injektionsstället och artärnekros vid injektionsstället en rimlig möjlighet. Därför rekommenderar PRAC en uppdatering av produktinformationen, en uppdatering av utbildningsmaterialet och en direkt kommunikation med sjukvårdspersonal för att informera relevant sjukvårdspersonal om riskerna av nekros vid injektionsstället.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för deoxikolsyraanser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller deoxikolsyra är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh når ståndpunkten att godkännandet (godkännandena) för försäljning för produkter inom ramen för denna enda PSUR-bedömning bör ändras. I den utsträckning som ytterligare läkemedelsprodukter innehåller deoxikolsyra för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida godkännandeprocédurer i EU, rekommenderar CMDh att de berörda medlemsstaterna och sökanden/ innehavare av godkännandena för försäljning tar vederbörlig hänsyn till detta CMDh-yttrande.

Bilaga II

Ändringar av produktinformation för de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar att inkludera i de relevanta avsnitten av produktinformationen (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken).

Produktresumén

- Avsnitt 4.4

Varningen ska ändras enligt följande:

Försiktighet bör vidtas för att undvika oavsiktlig intradermal eller intramuskulär injektion.

<produktnamn> Belkyra ska injiceras halvvägs in i det subkutana fettlagret ytligt om platysma i det submentala behandlingsområdet. **Olämpliga injektionstekniker såsom ytliga injektioner, injektioner i blodkärl och injektioner utan hudmarkeringsnätet, kan resultera i sårbildning på hud och nekros. Dra inte tillbaks. Under injektion ska nålen inte dras tillbaka från det subkutana fettet under injektion, eftersom detta kan öka risken för intradermal exponering och potentiella sår på huden och nekros. <produktnamn> ska aldrig administreras igen om sårbildning eller nekros vid injektionsstället inträffar.**

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under systemorganklass Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället med ingen känd frekvens.

Nekros vid injektionsstället

Artärnekros vid injektionsstället

Följande information föreslås att inkluderas som en fotnot för biverkan nekros vid injektionsstället.

Biverkningar relaterad till nekros vid injektionsstället rapporterades som fettnekros, nekros, hudnekros och mjukvävnadsnekros. Dessa händelser uppstod runt behandlingsområdet med ett påverkat område som sträckte sig mellan 0,5 cm och 3 cm. I sällsynta fall, var hela det submentala området påverkat.

Bipacksedel

Varningar och försiktighet ska revideras i linje med förslagen i produktresumén:

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du använder <Produktnamn>

Varningar och försiktighet

[...]

- Tillfällig vävnadsskada **runt behandlingsområdet** (t.ex. ytliga hudsår, **sårbildning, nekros (vävnadsdöd)**) kan förekomma om Belkyra injiceras i strukturer andra än subkutant fett. Därför ska Belkyra endast administreras subkutant. **Om sårbildning eller nekros förekommer, ska du aldrig behandlas med <produktnamn> igen (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).**

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Följande biverkningar ska läggas till i linje med förslagen i produktresumén:

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, även om alla inte får dem.

[...]

- Tillfälliga vävnadsskador **runt behandlingsområdet** (t.ex. ytliga hudsår, **sårbildning, nekros**) kan förekomma om <Produktnamn> injiceras i strukturer andra än subkutant fett. Därför ska <Produktnamn> endast administreras subkutant.

Om du upplever några **någon av dessa** biverkningar, kontakta omedelbart läkare eller sjuksköterska.

[...]

Biverkningar där frekvensen inte är känd:

- **Reaktion vid injektionsstället: vävnadsskada och celldöd (nekros) runt behandlingsområdet**

Bilaga III

Villkor för godkännandena för försäljning

De behöriga nationella myndigheterna, i förekommande fall i medlemsstaterna eller referensmedlemsstaterna, ska säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning till fullo uppfyller följande villkor:

Villkor	Datum
Innehavaren av godkännandet för försäljning av deoxikolsyra och relaterade substanser ska utveckla och skicka utbildningsmaterial enligt överenskomna kärnelement. Dessa material ska försäkra att förskrivaren har informerats och patienten förstår och känner till riskerna associerade med deoxikolsyra. Dessa ska skickas till nationella behöriga myndigheter:	Inom 3 månader efter slutförande av nuvarande procedur.

Bilaga IV

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	12 December 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	26 januari 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	27 mars 2019