

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för deoxicholsyra dras följande vetenskapliga slutsatser:

En omfattande granskning av fall av ärrbildning i databasen över kliniska studier utfördes baserat på kumulativa data insamlade från alla 16 genomförda ATX-101-interventionsstudier. Elva fall hämtades från kliniska prövningar (10 fall i behandlingsgruppen och 1 fall i placebogruppen). I tre av fallen rapporterade försökspersonerna ärrbildning, i två fall rapporterades ärrbildning vid injektionsstället, fem försökspersoner rapporterade fibros vid injektionsstället och en försöksperson rapporterade sårskorpa vid injektionsstället. I de tre fall där ärrbildning och ärrbildning vid injektionsstället ansågs vara relaterade till studieläkemedlet, hade försökspersonerna tidigare upplevt sårbildning vid injektionsstället.

Resultat från en kumulativ sökning i Allergans globala säkerhetsdatabas fann 43 fall som visade på fall av ärrbildning där majoriteten av rapporterade förekomster (topp 5) var: Ärrbildning vid injektionsstället (11 fall), ärrbildning (7 fall), sårskorpa vid injektionsstället (6 fall), inbuktning (4 fall) och atrofi vid injektionsstället (3 fall). I 11 fall utvecklades ärrbildning på huden efter sårbildning vid injektionsstället, nekros/mjukvävnadsnekros eller, i ett fall, hudlesion. Sambandet mellan medicineringsmisstag och ärrbildning vid injektionsstället utvärderades i 8 fall. Tre av fallen innehöll inga relevanta resultat för utvärdering av signalen för ärr och inkluderades inte i dataanalysen.

Två litterära artiklar som rapporterade ärrbildning vid injektionsstället hittades. I en av artiklarna (Ramirez et al. 2019) presenterades två fall där permanenta oönskade händelser inträffade efter DCA-injektion, inklusive sårskorpa, hypertrofiskt ärr och permanenta nedsänkta ärr. En av de presenterade patienterna utvecklade ”sår och sårskorpa” flera dagar efter injektionen. En annan patient rapporterade flera nedsänkta ärr på halsen, som motsvarade ställena för DCA-injektionerna, en månad efter det andra behandlingstillfället. Ärren syntes tydligast när halsen var hyperextenderad. I en annan artikel (Sachdev et al. 2018) beskriver författarna förekomsten av förhårdnat erytematöst linjärt plack längs underkäksbenet efter DCA-injektion i ansiktsartären som orsakade hudnekros.

Baserat på kumulativ granskning av tillgängliga data och biologisk rimlighet finns det tillräckligt med bevis för orsakssamband mellan förekomsten av ärr på injektionsstället och användningen av deoxicholsyra. Baserat på denna utvärdering rekommenderas det att händelser av ärrbildning på injektionsstället läggs till i produktinformationen. MAH har föreslagit att lista denna biverkning med frekvens mindre vanlig baserat på data från kliniska studier.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för deoxicholsyra anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller deoxicholsyra är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller deoxicholsyra för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~).

## Produktresumé

- **4.4 Varningar och försiktighet**

<...>

### Injektioner i eller nära känsliga områden

<...>

Försiktighet ska iakttas för att undvika oavsiktlig intradermal eller intramuskulär injektion. 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 **samt ärrbildning (se avsnitt 4.8)**. Under injektion ska nålen inte dras tillbaka från det subkutana fettet, eftersom det kan öka risken för intradermal exponering och potentiella sår på huden och nekros. Belkyra ska aldrig administreras igen om sårbildning eller nekros vid injektionsstället inträffar.

- **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar ska läggas till under systemorganklass Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället med frekvensen mindre vanliga:

|                                                             |                |                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mindre vanliga | Injektionsstället: Alopeci, urtikaria, sår, överkänslighet, <b><u>ärrbildning**</u></b> |
|-------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|

<...>

**\*\* Ärrbildning vid injektionsstället har rapporterats som ett resultat av sårbildning på huden eller nekros (se avsnitt 4.4) och som ärrvävnad efter injektionen.**

## Bipacksedel

## Bipacksedel

- **2. Vad du behöver veta innan du använder BELKYRA**

<...>

Vävnadsskada runt behandlingsområdet (t.ex. ytliga hudsår, sårbildning, nekros (vävnadsdöd) kan förekomma. **Detta kan leda till ärrbildning.** Om sårbildning eller nekros förekommer, ska du aldrig behandlas med Belkyra igen (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

~~Alla dessa biverkningar har fullständigt gått tillbaks utan varaktiga effekter och utan behandling.~~

- **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

- Tillfällig nervskada i käken som resulterar i ett ojämnt leende eller svaghet i ansiktsmuskulaturen kan förekomma.
- Vävnadsskador runt behandlingsområdet (t.ex. ytliga hudsår, sårbildning, nekros) kan förekomma.  
**Detta kan leda till ärrbildning.**

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

<...>

**Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**

Reaktioner vid injektionsstället:

- <...>
- **Ärrbildning**

### **Bilaga III**

**Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

### Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

|                                                                                                                                 |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande:                                                                                        | December 2020 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:                             | 24 januari 2021           |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 25 mars 2021              |