

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC du PSUR concernant l'acide désoxycholique, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Un signal relatif à une nécrose au site d'injection est apparu sur la période et une revue cumulative (jusqu'au 29 avril 2018) a permis d'identifier 39 cas, dont 19 concernaient une nécrose cutanée (8 graves) et 23 rapportaient un ulcère cutané (4 graves). En tenant compte de l'emplacement de la nécrose au niveau ou à proximité de la zone sous-mentonnière, de la relation chronologique et du mécanisme d'action plausible, la relation de causalité entre l'acide désoxycholique et la nécrose au site d'injection et la nécrose artérielle au site d'injection est considérée comme étant au moins possiblement raisonnable. Le PRAC recommande donc une mise à jour des informations sur le produit, une mise à jour des mesures additionnelles de réduction du risque et une Lettre aux professionnels de santé pour informer les professionnels de santé concernés du risque de nécrose au site d'injection.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'acide désoxycholique, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'acide désoxycholique demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette procédure d'évaluation unique du PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'acide désoxycholique sont actuellement autorisés au sein de l'UE ou vont faire l'objet de futures procédures d'autorisation au sein de l'UE, le CMDh recommande aux États membres et aux demandeurs/titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de tenir compte de la présente position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré).

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

La rubrique « Mises en garde spéciales » doit être mise à jour comme suit :

Une attention particulière est nécessaire afin d'éviter toute injection intradermique ou intramusculaire accidentelle. **<nom du produit>** Belkyra doit être injecté à mi-profondeur du tissu adipeux sous-cutané sus-platysmal (pré-platysmal) dans la zone sous-mentonnière. **Une mauvaise technique d'injection, comme des injections superficielles, des injections dans les vaisseaux sanguins et des injections sans utiliser la grille de marquage cutané, peuvent entraîner un ulcère et une nécrose cutanés.** ~~Ne pas retirer~~ **Au cours de l'injection, l'aiguille ne doit pas être retirée** de la graisse sous-cutanée ~~au cours de l'injection~~, car cela pourrait augmenter le risque d'exposition intradermique et conduire à d'éventuelles ulcérations cutanées **ainsi qu'à une nécrose cutanée.** **<nom du produit> ne devra pas être ré-administré en cas de survenue d'ulcère au site d'injection ou de nécrose au site d'injection.**

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans le SOC troubles généraux et anomalies au site d'administration, avec une fréquence indéterminée :

Nécrose au site d'injection

Nécrose artérielle au site d'injection

Il est proposé d'ajouter en note de bas de page les informations suivantes relatives à l'effet indésirable nécrose au site d'injection :

Des effets indésirables en lien avec la nécrose au site d'injection ont été rapportés comme nécrose graisseuse, nécrose, nécrose cutanée et nécrose des tissus mous. Ces événements sont survenus autour de la zone de traitement avec une zone atteinte comprise entre 0,5 cm à 3 cm. Dans de rares cas, l'intégralité de la zone sous-mentonnière était touchée.

Notice

Les mises en garde et précautions d'emploi doivent être mises à jour conformément à la modification proposée du RCP :

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <Nom du produit>

Avertissements et précautions

[...]

- Une lésion tissulaire temporaire **autour de la zone de traitement** (c'est-à-dire érosion de la peau, **ulcération, nécrose**) peut apparaître si BELKYRA est injecté dans des structures autres que la graisse sous-cutanée. C'est pourquoi BELKYRA doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. **En**

cas d'ulcération ou de nécrose, vous ne devez jamais être traité par <nom du produit> de nouveau (voir rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?).

Rubrique 4. Effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés conformément à la modification proposée du RCP :

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

[...]

- Une lésion temporaire tissulaire **autour de la zone de traitement** (c'est-à-dire érosion cutanée, **ulcération, nécrose**) peut apparaître si <nom du produit> est injecté dans des structures autres que la graisse sous-cutanée. C'est pourquoi <nom du produit> doit être administré uniquement par voie sous-cutanée.

Si vous présentez ~~ces~~ **l'un des** effets indésirables **ci-dessus**, contacter immédiatement votre médecin.

[...]

Effets secondaires dont la fréquence est indéterminée :

- **Réaction au niveau du site d'injection : lésion tissulaire et mort cellulaire (nécrose) autour de la zone de traitement**

Annexe III

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes des États membres ou les États membres de référence, le cas échéant, devront s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par les titulaires de d'AMM :

Conditions	Date
<p>Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de l'acide désoxycholique et des substances liées doivent élaborer et envoyer des mesures additionnelles de réduction du risque conformes aux éléments principaux convenus. Ces documents doivent garantir que le prescripteur est informé et que les patients comprennent et reconnaissent les risques liés à l'acide désoxycholique.</p> <p>Ces documents doivent être envoyés aux autorités nationales compétentes :</p>	<p>Dans les 3 mois qui suivent la finalisation de la procédure en cours.</p>

Annexe IV

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	12 décembre 2018 réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	26 janvier 2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (envoi de la variation par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	27 mars 2019