

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini  
dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per l'acido desossicolico, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Durante il periodo, è emerso un segnale concernente la necrosi al sito di iniezione e una revisione cumulativa (fino al 29 aprile 2018) ha fatto emergere 39 casi, di cui 19 relativi a necrosi della cute (8 gravi) e 23 casi di ulcerazione della cute (4 gravi). Considerando la posizione della necrosi in corrispondenza o in prossimità dell'area sottomentale, l'associazione temporale e il meccanismo plausibile, un'associazione causale tra l'acido desossicolico ed entrambi la necrosi al sito di iniezione e la necrosi dell'arteria al sito di iniezione è, perlomeno, una ragionevole possibilità. Pertanto, il PRAC ha raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto, di aggiornare il materiale educativo e di redigere una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per metterli al corrente del rischio di necrosi del sito di iniezione.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sull'acido desossicolico, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti acido desossicolico sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti acido desossicolico fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni del/dei medicinale/i autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~).

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.4

*Le avvertenze devono essere riformulate come segue:*

Occorre prestare attenzione per evitare l'accidentale iniezione intradermica o intramuscolare. **<nome del prodotto>** Belkyra deve essere iniettato a profondità intermedia nel tessuto adiposo pre-platismatico sottocutaneo nell'area sottomentoniera. **Tecniche di iniezione inadeguate quali iniezioni superficiali, iniezioni nei vasi sanguigni e iniezioni senza l'utilizzo della griglia di marcatura cutanea potrebbero causare ulcerazione e necrosi cutanea.** ~~Non estrarre~~ **Durante l'iniezione l'ago non deve essere estratto** dal grasso sottocutaneo ~~durante l'iniezione~~, in quanto questo potrebbe aumentare il rischio di esposizione intradermica e una possibile ulcerazione **e necrosi** cutanea. **Qualora si verificano ulcerazione o necrosi al sito di iniezione, <nome del prodotto> non deve essere ri-somministrato.**

- Paragrafo 4.8

*Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione con una frequenza non nota:*

#### **Necrosi al sito di iniezione**

#### **Necrosi dell'arteria al sito di iniezione**

*Si propone di inserire le seguenti informazioni come nota a piè di pagina per la reazione avversa di necrosi in sede di iniezione:*

**Le reazioni avverse correlate alla necrosi al sito di iniezione sono state riportate come necrosi adiposa, necrosi, necrosi della cute e necrosi del tessuto molle. Questi eventi sono stati riscontrati intorno all'area di trattamento con un'area interessata compresa tra 0,5 cm e 3 cm. In rari casi, è stata interessata l'intera area sottomentoniera.**

#### **Foglio illustrativo**

*Le avvertenze e le precauzioni devono essere riformulate in conformità alla proposta dell'RCP:*

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di usare <nome del prodotto>

Avvertenze e precauzioni

[...]

- Può verificarsi un danno del tessuto **circostante l'area di trattamento** (per es. erosione, **ulcerazione, necrosi** della pelle). **Qualora si verificano ulcerazione o necrosi, il trattamento con <nome del prodotto> non deve mai essere ripetuto (consultare il paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).**

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

*I seguenti effetti indesiderati devono essere aggiunti in conformità alla proposta dell'RCP:*

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

[...]

- Può verificarsi un danno del tessuto **circostante l'area di trattamento** (per es. erosione, **ulcerazione, necrosi** della pelle).

Se manifesta **uno degli** effetti indesiderati **sopra menzionati**, si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere.

[...]

**Effetti indesiderati con frequenza non nota:**

- **Reazione al sito di iniezione: danno del tessuto e morte cellulare (necrosi) attorno all'area di trattamento**

### **Allegato III**

**Condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Le autorità nazionali competenti degli Stati membri o degli Stati membri di riferimento, ove del caso, sono tenute a garantire che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio soddisfino le seguenti condizioni:

| <b>Condizioni</b>  | <b>Data</b>   |
|--|---|
| <p>I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dell'acido desossicolico e delle sostanze correlate devono sviluppare e presentare materiale educativo in conformità agli elementi fondamentali concordati. Questi materiali devono garantire che il prescrittore sia informato e che i pazienti comprendano e riconoscano i rischi associati all'acido desossicolico.</p> <p>Questi materiali devono essere presentati alle autorità nazionali competenti:</p> | <p>entro 3 mesi dalla conclusione della procedura in corso.</p> |

**Allegato IV**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**



## Tempistica per l'attuazione del presente parere

|   |  |
|---|--|
| Adozione del parere del CMDh:   | Riunione del CMDh del 12 dicembre 2018 |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:   | 26 gennaio 2019                        |
| Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio): | 27 marzo 2019                          |