

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'Autorizzazione
all'Immissione in Commercio**

Conclusioni scientifiche

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

Nel database delle sperimentazioni cliniche, è stata condotta una verifica completa degli eventi di comparsa di cicatrici sulla base dei dati cumulativi raccolti da tutti i 16 studi interventistici completati ATX-101. Dalle sperimentazioni cliniche sono stati recuperati undici casi (10 casi nel gruppo di trattamento e 1 caso nel gruppo placebo). In tre di essi i soggetti hanno manifestato cicatrice, in due casi è stata riportata cicatrice al sito di iniezione, cinque soggetti hanno riportato fibrosi al sito di iniezione e un soggetto ha riportato crosta al sito di iniezione. Nei tre casi in cui gli eventi di cicatrice e cicatrice al sito di iniezione sono stati considerati correlati al farmaco in studio, i soggetti avevano manifestato in precedenza ulcera al sito di iniezione.

I risultati di una ricerca cumulativa nel database sulla sicurezza globale di Allergan hanno restituito 43 casi indicativi di eventi di comparsa di cicatrici, i cui termini preferiti (PT) maggiormente riportati (primi 5) sono stati: cicatrice al sito di iniezione (11 casi), cicatrice (7 casi), crosta al sito di iniezione (6 casi), rientranza (4 casi) e atrofia al sito di iniezione (3 casi). In 11 casi si sono sviluppate cicatrici cutanee in seguito a ulcerazione al sito di iniezione, necrosi/necrosi dei tessuti molli o, in un caso, lesione cutanea. L'associazione tra errori terapeutici e cicatrice al sito di iniezione è stata valutata in 8 casi. Tre casi non hanno riportato eventi rilevanti per la valutazione dei segnali di cicatrice e non sono stati inclusi nell'analisi dei dati.

In letteratura sono stati individuati due articoli che segnalavano cicatrice al sito di iniezione. In un articolo (Ramirez et al. 2019) vengono presentati due casi, in cui si sono verificati eventi avversi permanenti dopo l'iniezione di Acido Desossicolico (ADC), tra cui l'escara, cicatrice ipertrofica e cicatrici depresse permanenti. Uno dei pazienti presentati ha sviluppato "ferita ed escara" giorni dopo l'iniezione. Nel secondo paziente, un mese dopo la seconda sessione di trattamento, sono state riscontrate più cicatrici depresse sulla parte anteriore del collo, più evidenti con il collo iperesteso, corrispondenti ai siti di iniezione di ADC. In un secondo articolo in letteratura (Sachdev et al. 2018), gli autori descrivono un evento di placca eritematosa lineare indurita lungo la mandibola, in seguito a iniezione di ADC nell'arteria facciale che ha causato necrosi cutanea.

Sulla base del riesame cumulativo dei dati disponibili e della plausibilità biologica, ci sono evidenze sufficienti a dimostrare un'associazione di causalità tra la comparsa di cicatrici al sito di iniezione e l'uso di acido desossicolico. Sulla base di questa valutazione, si consiglia di aggiungere alle informazioni sul medicinale l'evento di cicatrice al sito di iniezione. Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio ha proposto di elencare questa reazione avversa da farmaco (Adverse Drug Reaction, ADR) con frequenza non comune sulla base dei dati delle sperimentazioni cliniche.

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 del/i medicinale/i contenente/i 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 dei medicinali 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

- **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

<...>

Iniezioni in o in prossimità di aree vulnerabili

<...>

Occorre prestare attenzione per evitare l'accidentale iniezione intradermica o intramuscolare. Belkyra deve essere iniettato a profondità intermedia nel tessuto adiposo pre-platismatico sottocutaneo nell'area submentale. 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, **nonché cicatrici (vedere paragrafo 4.8)**. Durante l'iniezione l'ago non deve essere estratto dal grasso sottocutaneo, 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, Belkyra non deve essere ri-somministrato.

- **4.8 Effetti indesiderati**

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 comune':

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Sito di iniezione: alopecia, orticaria, ulcera, ipersensibilità, <u>cicatrice**</u>
--	------------	--

<...>

**** Sono state riportate cicatrici al sito di iniezione in seguito a ulcerazione o necrosi cutanea (vedere paragrafo 4.4) e come tessuto cicatriziale post-iniezione.**

Foglio illustrativo

Foglio illustrativo

- **2. Cosa deve sapere prima di usare BELKYRA**

<...>

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

~~Questi effetti indesiderati si sono risolti tutti completamente senza effetti permanenti e senza necessità di trattamento.~~

- **4. Possibili effetti indesiderati**

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

- Può verificarsi una temporanea lesione del nervo della mandibola con conseguente sorriso asimmetrico o debolezza dei muscoli del viso.
- Può verificarsi un danno del tessuto circostante l'area di trattamento (per es. erosione, ulcerazione, necrosi della pelle). **Ciò può causare cicatrici.**

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

<...>

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100):

Reazioni in sede di iniezione:

- <...>
- **cicatrice**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di dicembre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	24 gennaio 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	25 marzo 2021