

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru acidul deoxicolic, concluziile științifice sunt următoarele:

A fost efectuată o analiză cuprinzătoare a bazei de date cu studii clinice cu privire la evenimentele cicatriciale, pe baza datelor cumulative colectate din toate cele 16 studii intervenționale cu ATX-101 finalizate. Unsprezece cazuri au fost reținute din studiile clinice (10 cazuri în grupul cu tratament și 1 caz în grupul cu administrare de placebo). La trei dintre acestea, subiecții au prezentat cicatrici, în două cazuri au fost raportate cicatrici la locul injectării, cinci subiecți au prezentat fibroză la locul injectării și un subiect a raportat crustă la locul injectării. În cele trei cazuri în care cicatricile și evenimentele cicatriciale la locul de injectare au fost considerate legate de medicamentul de studiu, subiecții au prezentat anterior ulcer la locul injectării.

O căutare cumulativă în baza de date globală de siguranță a Allergan a avut ca rezultat 43 de cazuri care indică evenimente cicatriciale, dintre care majoritatea au raportat PT (primele 5) și anume: cicatrici la locul injectării (11 cazuri), cicatrice (7 cazuri), crustă la locul injectării (6 cazuri), indentare (4 cazuri) și atrofie la locul injectării (3 cazuri). În 11 cazuri, cicatrizarea pielii s-a dezvoltat fie în urma ulcerăției la locul injectării, necrozei/necrozei țesuturilor moi sau, într-un caz, în urma leziunii pielii. Asocierea dintre erorile de medicație și cicatrici la locul injectării a fost evaluată în 8 cazuri. Trei cazuri nu au raportat evenimente relevante pentru evaluarea semnalului cicatricial și nu au fost incluse în analiza datelor.

Au fost găsite două articole din literatură care raportau cicatrici la locul injectării. Într-un articol (Ramirez et al. 2019) sunt prezentate două cazuri în care au apărut evenimente adverse permanente după injecția cu acid deoxicolic, inclusiv o escară, cicatrice hipertrofică și cicatrici atrofice permanente. Unul dintre pacienții prezentați a dezvoltat o „rană și escară” la câteva zile după injecție. La un al doilea pacient, la o lună după a doua ședință de tratament, au fost observate multiple cicatrici atrofice pe partea anterioară a gâtului pacientului, acestea fiind cel mai vizibile atunci când gâtul pacientului a fost hiperextins, corespunzând locurilor de injectare a acidului deoxicolic. Într-un al doilea articol din literatură (Sachdev et al. 2018), autorii descriu evenimentul unei plăci liniare eritematoase indurate de-a lungul mandibulei, după injecția cu acid deoxicolic în artera facială, provocând necroza pielii.

Pe baza analizei cumulative a datelor disponibile și a plauzibilității biologice, există suficiente dovezi ale unei asociații cauzale între apariția cicatricilor la locul injectării și utilizarea acidului deoxicolic. Pe baza acestei evaluări, se recomandă ca evenimentul de cicatrizare a locului de injectare să fie adăugat la informațiile medicamentului. DAPP a propus să enumere această RAM cu frecvență „mai puțin frecventă” pe baza datelor din studiile clinice.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru acidul deoxicolic, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin acid deoxicolic este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care medicamente suplimentare care conțin acid deoxicolic sunt în prezent autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri viitoare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca statele membre în cauză și Aplicații/Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament**  
(textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

## Rezumatul caracteristicilor produsului

- **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

<...>

*Injecții în sau în apropierea zonelor vulnerabile*

<...>

Trebuie acordată o atenție specială pentru a preveni o injecție intradermică sau intramusculară accidentală. Belkyra trebuie injectat la mijlocul țesutului gras subcutanat pre-platismal, în zona submentonieră. Tehnicile de injectare necorespunzătoare, precum injecții superficiale, injecții în vasele de sânge și injecțiile fără grila de marcarea a pielii pot conduce la ulcerarea și necroza pielii, **precum și la cicatrizare (vezi pct. 4.8)**. În timpul injecției acul nu trebuie să fie retras din grăsimea subcutanată, acest lucru putând crește riscul de expunere intradermică și al unei eventuale ulcerării și necroze ale pielii. Belkyra nu trebuie readministrat niciodată dacă apare ulcerarea la nivelul locului de injectare sau necroză la nivelul locului de injectare.

- **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la ASO Tulburări generale și la nivelul locului de administrare cu frecvență „mai puțin frecvente”:

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Locul de injectare: Alopecie, urticarie, ulcer, hipersensibilitate, <b>cicatrice**</b>
--	---------------------	--

<...>

**\*\* Cicatrizarea locului de injectare a fost raportată ca rezultat al ulcerării sau al necrozei pielii (vezi pct. 4.4) și ca țesut cicatrizat după injectare.**

## Prospect

### Prospect

- **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BELKYRA**

<...>

Pot apărea leziuni ale țesuturilor în jurul zonei de tratament (respectiv, eroziunea pielii, ulcerare, necroză). **Aceasta poate avea ca rezultat cicatrizarea.** Dacă apare necroza sau ulcerarea, nu trebuie să vi se mai administreze niciodată tratament cu Belkyra (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile).

Toate aceste reacții adverse s-au rezolvat complet fără efecte permanente și fără tratament.

- **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

- Poate apărea leziunea temporară a nervilor maxilarului, care duce la un zâmbet neuniform sau slăbiciune a mușchilor faciali.
- Pot apărea leziuni ale țesuturilor în jurul zonei de tratament (respectiv, eroziunea pielii, ulcerație, necroză). **Aceasta poate avea ca rezultat cicatrizarea.**

Dacă manifestați oricare din reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

<...>

**Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):**

Reacții la nivelul locul de injectare:

- <...>
- **Cicatrice**

### **Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	decembrie 2020 Reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	24 ianuarie 2021
Implementarea poziției de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	25 martie 2021