

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da autorização de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o ácido desoxicólico, as conclusões científicas são as seguintes:

Foi realizada uma avaliação exaustiva da base de dados de ensaios clínicos relativamente a reações de cicatrizes com base em dados cumulativos recolhidos nos 16 estudos ATX-101 intervencionais concluídos. Foram obtidos onze casos a partir de ensaios clínicos (10 casos no grupo de tratamento e 1 caso no grupo placebo). Em três destes casos os participantes desenvolveram uma cicatriz, em dois casos foi notificada uma cicatriz no local da injeção, cinco participantes desenvolveram fibrose no local da injeção e um participante notificou uma crosta no local da injeção. Nos três casos em que as reações de cicatrizes e de cicatrizes no local da injeção foram consideradas como estando relacionadas com o fármaco do estudo, os participantes tinham anteriormente desenvolvido úlceras no local da injeção.

Os resultados de uma pesquisa cumulativa da base de dados de segurança global da Allergan somaram 43 casos indicativos de reações de cicatrizes, em que a maioria das reações notificadas (5 mais comuns) foram: cicatriz no local da injeção (11 casos), cicatriz (7 casos), crosta no local da injeção (6 casos), depressão na pele (4 casos) e atrofia no local da injeção (3 casos). Em 11 casos, a cicatriz desenvolveu-se após uma úlcera no local da injeção, necrose/necrose dos tecidos moles ou, num dos casos, lesão da pele. A associação entre os erros de medicação e a cicatriz no local da injeção foi avaliada em 8 casos. Três casos não comunicaram reações relevantes para a avaliação do sinal de cicatrizes, não sendo incluídos na análise dos dados.

Foram encontrados dois artigos a reportar cicatrizes no local da injeção. Num dos artigos, (Ramirez et al. 2019) são apresentados dois casos onde ocorreram acontecimentos adversos permanentes após a injeção do ácido desoxicólico, incluindo escaras, cicatriz hipertrófica e cicatrizes com depressão permanente na pele. Um dos doentes mencionados desenvolveu "ferida e escaras" alguns dias após a injeção. Num segundo doente, um mês após a segunda sessão de tratamento, foram verificadas várias cicatrizes com depressão na zona anterior do pescoço do doente, sendo mais visíveis quando o pescoço do doente estava em hiperextensão, que correspondiam aos locais de injeção do ácido desoxicólico. No segundo artigo (Sachdev et al. 2018), os autores descrevem a presença de uma placa linear eritematosa endurecida ao longo da mandíbula, após a injeção de ácido desoxicólico na artéria facial causando necrose cutânea.

Com base na análise cumulativa dos dados disponíveis e na plausibilidade biológica, existem evidências suficientes de uma associação causal entre a ocorrência de cicatrizes no local da injeção e a utilização de ácido desoxicólico. Com base nesta avaliação, recomenda-se que a reação cicatriz no local da injeção seja adicionada à informação do medicamento. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) propôs a adição desta reação adversa como pouco frequente com base nos dados de ensaios clínicos.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao ácido desoxicólico, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) ácido desoxicólico se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm ácido desoxicólico estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das Autorizações de Introdução no Mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento dos medicamentos autorizados por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

<...>

Injeções em zonas vulneráveis ou próximo destas

<...>

Deve-se evitar a administração inadvertida de injeções intramusculares ou intradérmicas. Belkyra deve ser injetado entre o tecido adiposo subcutâneo pré-platismal na área submental. Técnicas de injeção inadequadas como injeções superficiais, injeções em vasos sanguíneos e injeções sem a utilização de uma grelha de marcação da pele, podem resultar em ulceração e necrose da pele, **bem como em cicatrizes (ver secção 4.8)**. Durante a injeção a agulha não deve ser retirada do tecido adiposo subcutâneo, uma vez que pode aumentar o risco de exposição intradérmica e de potencial ulceração e necrose da pele. Belkyra nunca deve ser readministrado quando ocorre ulceração no local da injeção ou necrose no local da injeção.

- **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reações adversas que se seguem devem ser adicionadas sob a Classe de Sistema de Órgãos “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, com a frequência "pouco frequentes":

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes	Local da injeção: Alopecia, urticária, úlcera, hipersensibilidade, <u>cicatriz**</u>
--	------------------	---

<...>

**** Foram notificadas cicatrizes no local da injeção como resultado da ulceração ou necrose da pele (ver secção 4.4) e como tecido cicatricial pós-injeção.**

Folheto Informativo

Folheto Informativo

- **2. O que precisa de saber antes de utilizar BELKYRA**

<...>

Podem ocorrer danos nos tecidos à volta da área de tratamento (isto é, erosão cutânea, ulceração, necrose). **Isto pode resultar em cicatrizes.** Se ocorrer ulceração ou necrose, o doente não pode ser submetido novamente a tratamento com Belkyra (consultar secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis).

~~Todos estes efeitos secundários foram todos resolvidos sem efeitos permanentes e sem tratamento.~~

- **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

- Pode ocorrer lesão temporária do nervo no maxilar, originando um sorriso assimétrico ou fraqueza dos músculos faciais.
- Podem ocorrer danos nos tecidos à volta da área de tratamento (isto é, erosão cutânea, ulceração, necrose). **Isto pode resultar em cicatrizes.**

Se sentir qualquer um dos efeitos indesejáveis mencionados acima, contacte de imediato o seu médico ou enfermeiro.

<...>

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Reações no local da injeção:

- <...>
- **Cicatriz**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de dezembro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	24 de janeiro de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	25 de março de 2021