

## **Anexo I**

### **Conclusiones científicas y fundamentos de la variación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta el Informe de evaluación del PRAC (Comité para la evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) sobre los IPS (informes periódicos de seguridad) del ácido desoxicólico, las conclusiones científicas son las siguientes:

La aparición de una señal relativa a una necrosis en el punto de inyección durante el intervalo y una revisión acumulada (hasta el 29 de abril de 2018) recogieron 39 casos, de los cuales 19 correspondían a necrosis cutánea (8 graves) y 23 casos notificaron ulceración cutánea (4 graves). Teniendo en cuenta la localización de la necrosis en o cerca de la zona submentoniana, la asociación temporal y el mecanismo plausible, la asociación causal entre el ácido desoxicólico y, tanto la necrosis en el punto de inyección como la necrosis arterial del punto de inyección, es cuanto menos una posibilidad razonable. Así pues el PRAC recomienda una actualización de la información del producto, una actualización del material educativo y una carta de seguridad a los profesionales sanitarios para informar a los profesionales de salud interesados del riesgo de necrosis en el punto de inyección.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones del PRAC.

## **Fundamentos de la variación de los términos de las Autorizaciones de comercialización**

En base a las conclusiones científicas sobre el ácido desoxicólico, el CMDh es de la opinión que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contengan ácido desoxicólico no se modifica siempre que se lleven a cabo los cambios propuestos en la ficha técnica del producto.

El CMDh ha determinado que las autorizaciones de comercialización de los productos incluidos en el ámbito de esta única evaluación del IPS deberán modificarse. En la medida que los medicamentos adicionales que contengan ácido desoxicólico estén en la actualidad autorizados en la UE o estén sujetos a futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros concernidos y los titulares de la solicitud/autorización de comercialización tengan debidamente en cuenta la postura del CMDh.

## **Anexo II**

### **Enmiendas a la ficha técnica del producto de los medicamentos autorizados a escala nacional**

**Las enmiendas a incluir en los apartados pertinentes de la Ficha técnica del producto** (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~).

#### **Resumen de características del producto**

- Sección 4.4

*La advertencia debería revisarse de la siguiente manera:*

Se debe tener precaución para evitar la inyección intradérmica o intramuscular involuntaria. **<nombre del producto>** Belkyra se debe inyectar en la zona media del tejido adiposo subcutáneo pre-platismal en la zona submentoniana. **Las técnicas inadecuadas de inyección como las inyecciones superficiales, inyecciones en vasos sanguíneos e inyecciones sin la plantilla de marcaje cutáneo, pueden dar como resultado ulceración cutánea y necrosis.** ~~No extraiga~~ **Durante la inyección,** la aguja **no deberá extraerse** de la grasa subcutánea ~~durante la inyección,~~ ya que podría aumentar el riesgo de exposición intradérmica y de una posible ulceración cutánea **y necrosis.** **<Nombre del producto> nunca debería volver a administrarse si aparece ulceración o necrosis en el punto de inyección.**

- Sección 4.8

*Deberán añadirse las siguientes reacciones adversas en Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración del Sistema de clasificación de órganos como Frecuencia no conocida:*

#### **Necrosis en el punto de inyección**

##### **Necrosis arterial en el punto de inyección**

*Propuesta de información a incluir como nota a pie de página de la reacción adversa de necrosis en el punto de inyección:*

**Las reacciones adversas relacionadas con la necrosis del punto de inyección se notificaron como necrosis grasa, necrosis, necrosis cutánea y necrosis de tejidos blandos. Estos acontecimientos se presentaron alrededor del área de tratamiento con una zona de afectación de 0,5 cm a 3 cm. En raras ocasiones se vio afectada la totalidad de la zona submentoniana.**

#### **Prospecto**

*Las advertencias y precauciones deberán revisarse en la misma línea que la propuesta para la ficha técnica del producto.*

Sección 2 Qué necesita saber antes de empezar a usar <nombre del producto>

Advertencias y precauciones

[...]

- Se puede producir un daño ~~temporal~~ de los tejidos **alrededor de la zona tratada** (es decir, erosión cutánea, **ulceración, necrosis**) si se inyecta ~~Belkyra~~ en estructuras que no sean grasa subcutánea. Por este motivo, ~~Belkyra~~ debe administrarse solo subcutáneamente. **Si aparece ulceración o**

**necrosis, nunca deberá volver a recibir un tratamiento con <nombre del producto> nuevamente (ver sección 4 Posibles efectos adversos)**

#### Sección 4 Posibles efectos adversos

*Los siguientes efectos adversos deberán añadirse en la misma línea que la propuesta para la ficha técnica del producto:*

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

[...]

- Se puede producir un daño ~~temporal~~ de los tejidos **alrededor de la zona tratada** (es decir, erosión cutánea, **ulceración, necrosis**) si se inyecta ~~<nombre del producto>~~ en estructuras que no sean grasa subcutánea. Por este motivo, ~~<nombre del producto>~~ debe administrarse solo subcutáneamente.

Si experimenta ~~estos~~ **cualquiera de** los efectos adversos **mencionados anteriormente**, informe a su médico o enfermero inmediatamente.

[...]

#### **Efectos adversos de frecuencia no conocida:**

- **Reacción en el punto de inyección: daños en los tejidos y muerte celular (necrosis) alrededor de la zona tratada.**

### **Anexo III**

## **Condiciones de las autorizaciones de comercialización**

Las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros o Estado miembro de referencia, si procede, garantizarán el cumplimiento de las siguientes condiciones por parte de los TAC:

<b>Condiciones</b>	<b>Fecha</b>
<p>Los Titulares de la autorización de comercialización del ácido desoxicólico y sustancias relacionadas desarrollarán y presentarán materiales educativos conforme con los elementos principales acordados. Estos materiales deben garantizar que los médicos estén informados y que los pacientes entiendan y conozcan los riesgos asociados al ácido desoxicólico.</p> <p>Todo ello deberá presentarse a las autoridades sanitarias nacionales competentes:</p>	<p>En los 3 meses posteriores a la finalización del presente procedimiento.</p>

## **Anexo IV**

### **Calendario de implementación de este programa**

## Calendario de implementación de este programa

Adopción de la posición del CMDh:	12 de diciembre de 2018. reunión del CMDh
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	26 de enero de 2019
Implementación de la posición por parte de los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la autorización de comercialización):	27 de marzo de 2019