

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es)  
de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

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

Se realizó una revisión exhaustiva en la base de datos de ensayos clínicos de acontecimientos de cicatriz basada en los datos acumulados recopilados a partir de los 16 estudios intervencionales de ATX-101 completados. Se recuperaron 11 casos de ensayos clínicos (10 casos en el grupo de tratamiento y 1 caso en el grupo de placebo). En tres de ellos, los sujetos experimentaron cicatriz, en dos casos se notificó cicatriz en el punto de inyección, cinco sujetos experimentaron fibrosis en el punto de inyección y un sujeto notificó costra en el punto de inyección. En los tres casos en que los acontecimientos de cicatriz y cicatriz en el punto de inyección se consideraron relacionados con el fármaco del estudio, los sujetos experimentaron úlcera en el punto de inyección.

En la búsqueda acumulada en la Base de Datos de Seguridad Global de Allergan se obtuvieron 43 casos indicativos de acontecimientos de cicatrización, de los cuales la mayoría de los términos preferentes notificados (los 5 principales) fueron: cicatriz en el punto de inyección (11 casos), cicatriz (7 casos), costra en el punto de inyección (6 casos), indentación (4 casos) y atrofia en el punto de inyección (3 casos). En 11 casos se desarrolló cicatrización de la piel tras la ulceración en el punto de inyección, necrosis/necrosis de tejidos blandos o, en un caso, lesión cutánea. En 8 casos se evaluó la relación entre los errores de medicación y la cicatriz en el punto de inyección. En tres casos no se notificaron acontecimientos relevantes para la evaluación de la señal relativa a cicatriz, por lo que no se incluyeron en el análisis de los datos.

Se encontraron dos artículos de la literatura que describían cicatrización en el punto de inyección. En uno de ellos (Ramirez *et al.* 2019) se presentan dos casos en los que se produjeron AA permanentes tras la inyección de ácido desoxicólico: escara, cicatriz hipertrófica y cicatrices deprimidas permanentes. Uno de los pacientes presentados desarrolló una "herida y escara" días después de la inyección. En un segundo paciente, un mes después de la segunda sesión de tratamiento, se observaron varias cicatrices deprimidas en la parte anterior del cuello, más evidentes con el cuello hiperextendido, que se correspondían con los puntos de inyección del ácido desoxicólico. En el segundo artículo (Sachdev *et al.* 2018), los autores describen el caso de una placa lineal eritematosa indurada a lo largo de la mandíbula, tras la inyección de ácido desoxicólico en la arteria facial, que causó necrosis cutánea.

Según la revisión acumulada de los datos disponibles y la plausibilidad biológica, existen suficientes evidencias de una relación causal entre la aparición de cicatrización en el punto de inyección y el uso de ácido desoxicólico. Según esta evaluación, se recomienda que el acontecimiento de cicatrización en el punto de inyección sea añadido a la información del producto. El Titular de la autorización de comercialización propone registrar esta reacción adversa a medicamentos como poco frecuente en función de los datos de los ensayos clínicos.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para el ácido desoxicólico, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen ácido desoxicólico no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos

que contienen ácido desoxicólico y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por  
procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto** (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

#### Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

<...>

#### Inyecciones en las zonas vulnerables o cerca de ellas

<...>

Se debe tener precaución para evitar la inyección intradérmica o intramuscular involuntaria. Belkyra se debe inyectar en la zona media del tejido adiposo subcutáneo pre-platimal 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 **así como cicatrización (ver sección 4.8)**. Durante la inyección, la aguja no deberá extraerse de la grasa subcutánea, ya que podría aumentar el riesgo de exposición intradérmica y de una posible ulceración cutánea y necrosis. Belkyra nunca debería volver a administrarse si aparece ulceración o necrosis en el punto de inyección.

- **4.8 Reacciones adversas**

Deberán añadirse las siguientes reacciones adversas en Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración del Sistema de clasificación de órganos como "poco frecuentes":

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Lugar de inyección: alopecia, urticaria, úlcera, hipersensibilidad, <b><u>cicatriz**</u></b>
-------------------------------------------------------------------	-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

<...>

**\*\* Se ha notificado cicatrización en el punto de inyección como consecuencia de la ulceración o necrosis cutánea (ver sección 4.4) y como tejido cicatricial después de la inyección.**

#### Prospecto

#### Prospecto

- **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar BELKYRA**

<...>

Se puede producir un daño de los tejidos alrededor de la zona tratada (es decir, erosión cutánea, ulceración, necrosis). **Esto puede causar cicatrización.** Si aparece ulceración o necrosis, nunca debe volver a recibir un tratamiento con Belkyra (ver sección 4 Posibles efectos adversos).

~~Todos estos efectos adversos se resolvieron sin efectos permanentes y sin tratamiento.~~

- **4. Posibles efectos adversos**

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

- Se puede producir una lesión temporal del nervio de la mandíbula, lo que puede dar lugar a una sonrisa asimétrica o a debilidad de los músculos faciales.
- Se puede producir un daño de los tejidos alrededor de la zona tratada (es decir, erosión cutánea, ulceración, necrosis). **Esto puede causar cicatrización.**

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

<...>

### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)**

Reacciones en el lugar de la inyección:

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

**Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

### Calendario de implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Diciembre de 2020 Reunión del CMDh
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	24 de enero de 2021
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la autorización de comercialización):	25 de marzo de 2021