

RADIESSE®

Lidocaine INJECTABLE IMPLANT INSTRUCTIONS FOR USE

Rx ONLY

DEVICE DESCRIPTION

RADIESSE® (+) Lidocaine injectable implant (hereinafter referred to as RADIESSE® (+) injectable implant) is an opaque, sterile, non-pyrogenic, semi-solid, cohesive implant, whose principal component is synthetic calcium hydroxylapatite suspended in a gel carrier of glycerin, sodium carboxymethylcellulose, 0.3% lidocaine hydrochloride and sterile water for injection. RADIESSE® (+) injectable implant (1.5cc and 0.8cc) has a calcium hydroxylapatite particle size range of 25–45 microns and should be injected with a 25 gauge Outer Diameter (O.D.) to 27 gauge Inner Diameter (I.D.) needle.

INTENDED USE / INDICATIONS

RADIESSE® (+) injectable implant is indicated for subdermal implantation for the correction of moderate to severe facial wrinkles and folds, such as nasolabial folds.

CONTRAINDICATIONS

- RADIESSE® (+) is contraindicated for patients with severe allergies manifested by a history of anaphylaxis, or history or presence of multiple severe allergies.
- RADIESSE® (+) is not to be used in patients with known hypersensitivity to any of the components.
- RADIESSE® (+) injectable implant is not intended to be used in patients with known hypersensitivity to lidocaine or anesthetics of the amide type.
- RADIESSE® (+) injectable implant is contraindicated for patients with bleeding disorders.

WARNINGS

- Introduction of RADIESSE® (+) into the vasculature may lead to embolization, occlusion of the vessels, ischemia, or infarction. Take extra care when injecting, soft tissue fillers, for example inject RADIESSE® (+) slowly and apply the least amount of pressure necessary. Rare but serious adverse events associated with the intravascular injection of soft tissue fillers in the face have been reported and include temporary or permanent vision impairment, blindness, cerebral ischemia or cerebral hemorrhage, leading to stroke, skin necrosis, and damage to underlying facial structures. Immediately stop the injection if a patient exhibits any of the following symptoms, including changes in vision, signs of a stroke, blanching of the skin, or unusual pain during or shortly after the procedure. Patients should receive prompt medical attention and possibly evaluation by an appropriate health care practitioner specialist should an intravascular injection occur.
- Use of RADIESSE® (+) injectable implant in any person with active skin inflammation or infection in or near the treatment area should be deferred until the inflammatory or infectious process has been controlled.
- Do not overcorrect (overfill) a contour deficiency because the depression should gradually improve within several weeks as the treatment effect of RADIESSE® (+) injectable implant occurs.
- The safety and effectiveness for use in the lips has not been established. There have been published reports of nodules associated with the use of RADIESSE® injectable implant injected into the lips.
- Injection procedure reactions have been observed consisting mainly of short-term (i.e., <7 days) bruising, redness and swelling. Refer to the Adverse Events sections for details.

ENGLISH

PRECAUTIONS

- In order to minimize the risks of potential complications, RADIESSE® (+) should only be used by health care practitioners who have appropriate training, experience, and who are knowledgeable about the anatomy at and around the site of injection.
- In order to minimize the risks of potential complications, Health care practitioners should fully familiarize themselves with the product, the product educational materials and the entire package insert.
- The calcium hydroxylapatite (CaHA) particles of RADIESSE® (+) injectable implant are radiopaque and are clearly visible on CT Scans and may be visible in standard, plain radiography. Patients need to be informed of the radio-opaque nature of RADIESSE® (+) injectable implant, so that they can inform their primary care health professionals as well as radiologists. In a radiographic study of 58 patients, there was no indication of RADIESSE® injectable implant potentially masking abnormal tissues or being interpreted as tumors in CT Scans.
- Health care practitioners are encouraged to discuss all potential risks of soft tissue injections with their patients prior to treatment and ensure that the patients are aware of signs and symptoms of potential complications.
- As with all transcutaneous procedures, RADIESSE® (+) injectable implant injection carries a risk of infection. Infection may necessitate attempted surgical removal of RADIESSE® (+). Standard precautions associated with injectable materials should be followed.
- Patients who are using medications that can prolong bleeding, such as aspirin or warfarin, may, as with any injection, experience increased bruising or bleeding at the injection site.
- If laser treatment, chemical peeling, or any other procedure based on active dermal response is considered after treatment with RADIESSE® (+) injectable implant, there is a possible risk of eliciting an inflammatory reaction at the implant site. This also applies if RADIESSE® (+) injectable implant is administered before the skin has healed completely after such a procedure.
- The long-term safety of RADIESSE® (+) injectable implant has not been investigated in clinical trials.
- Safety of RADIESSE® (+) injectable implant for use during pregnancy, in breastfeeding females or in patients under 18 years has not been established.
- The safety of RADIESSE® (+) injectable implant in patients with increased susceptibility to keloid formation and hypertrophic scarring has not been studied.
- The safety of RADIESSE® (+) injectable implant with concomitant dermal therapies such as epilation, UV irradiation, or laser, mechanical or chemical peeling procedures has not been evaluated in controlled clinical trials.
- Injection of RADIESSE® (+) injectable implant into patients with a history of previous herpetic eruption may be associated with reactivation of the herpes.
- No studies of interactions of RADIESSE® (+) injectable implant with drugs or other substances or implants have been conducted.
- Safety and effectiveness in the periorbital area has not been established.
- The patient should be informed that he or she should minimize exposure of the treated area to extensive sun or heat exposure for approximately 24 hours after treatment or until any initial swelling and redness has resolved.
- Universal precautions must be observed when there is a potential for contact with patient body fluids. The injection session must be conducted with aseptic technique.
- RADIESSE® (+) injectable implant is packaged for single patient use. Do not resterilize. Do not use if package is opened or damaged. Do not use if the syringe end cap or syringe plunger is not in place.
- To help avoid needle breakage, do not attempt to straighten a bent needle. Discard it and complete the procedure with a replacement needle.
- Do not resheat used needles. Recapping by hand is a hazardous practice and should be avoided.

- After use, treatment syringes and needles may be potential biohazards. Handle accordingly and dispose of in accordance with accepted medical practice and applicable local, state and federal requirements.
- Care should be taken to determine the risk versus the benefit for patients with congenital methemoglobinemia, with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiencies, and with patients who are receiving concomitant treatment with methemoglobin-inducing agent.

NASOLABIAL FOLDS

A. ADVERSE EVENTS

I. NASOLABIAL FOLDS PRE-MARKET CLINICAL TRIAL – RADIESSE® (WITHOUT LIDOCAINE)

Tables 1-4 contain the adverse events for 117 patients in a randomized, controlled study at 4 US investigational sites. Patients in the study received RADIESSE® injectable implant in one side of the face and a collagen dermal implant as the Control in the other side of the face. Adverse events reported in patient diaries during the 14 days after treatment are listed in Tables 1 and 2. Physician reported adverse events are those reported by Investigators and patients any time outside the 2 week diaries. Those adverse events are presented in Tables 3 and 4.

Table 1. **PATIENT DIARY ADVERSE EVENTS**
Reported Through Patient Diaries Number of Patients with at Least One Adverse Event
By Adverse Event Type N = 117

ADVERSE EVENT TYPE	RADIESSE® Total Reporting Symptoms N (%)	CONTROL Total Reporting Symptoms N (%)
Ecchymosis	74 (63.2)	50 (42.7)
Edema	81 (69.2)	62 (53.0)
Erythema	78 (66.7)	84 (71.8)
Granuloma	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodule	1 (0.9)	1 (0.9)
Pain	33 (28.2)	26 (22.2)
Pruritis	21 (18.0)	24 (20.5)
Other*	35 (29.9)	26 (22.2)

* "Other" adverse events for both RADIESSE® injectable implant and Control include soreness, numbness, contour irregularity, tenderness, and irritation. None of the reports of contour irregularities was determined to be nodules or granulomas.

There were 12 systemic adverse events reported for 9 patients. None of these systemic adverse events were related to either RADIESSE® injectable implant or Control and included emergency gallbladder surgery, breast pain, infected and exposed breast implant, gastroenteritis, uterine fibroids, headache, burning and numbness in tongue and lips, tongue ulceration and fatigue.

Table 2. **PATIENT DIARY ADVERSE EVENTS**
By Adverse Event Type N = 117

ADVERSE EVENT TYPE	RADIESSE® Total Reporting Symptoms N (%)	CONTROL Total Reporting Symptoms N (%)	RADIESSE® Number of Days				CONTROL Number of Days			
			1-3 N (%)	4-7 N (%)	8-14 N (%)	>14 N (%)	1-3 N (%)	4-7 N (%)	8-14 N (%)	>14 N (%)
Ecchymosis	91 (60.3)	60 (39.7)	16 (10.6)	37 (24.5)	33 (21.9)	5 (3.3)	15 (9.9)	29 (19.2)	12 (7.9)	4 (2.6)
Edema	104 (54.5)	87 (45.5)	34 (17.8)	43 (22.5)	17 (8.9)	10 (5.2)	34 (17.8)	39 (20.4)	10 (5.2)	4 (2.1)
Erythema	105 (45.1)	128 (54.9)	39 (16.7)	26 (11.2)	19 (8.2)	21 (9.0)	45 (19.3)	35 (15.0)	16 (6.9)	32 (13.7)
Granuloma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodule	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Pain	40 (54.8)	33 (45.2)	22 (30.1)	13 (17.8)	4 (5.5)	1 (1.4)	20 (27.4)	10 (13.7)	2 (2.7)	1 (1.4)
Pruritis	24 (47.1)	27 (52.9)	15 (29.4)	5 (9.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	11 (21.6)	10 (19.6)	3 (5.9)	3 (5.9)
Other*	52 (56.5)	40 (43.5)	15 (16.3)	7 (18.5)	8 (8.7)	12 (13.0)	8 (8.7)	10 (10.9)	11 (12.0)	11 (12.0)

* "Other" adverse events for both RADIESSE® injectable implant and Control include soreness, numbness, contour irregularity, tenderness, and irritation. None of the reports of contour irregularities was determined to be nodules or granulomas.

Table 3. **PHYSICIAN REPORTED ADVERSE EVENTS**
Number of Patients With at Least One Adverse Event
By Adverse Event Type N = 117

ADVERSE EVENT TYPE	RADIESSE® Total Reporting Symptoms N (%)	CONTROL Total Reporting Symptoms N (%)
Ecchymosis	0 (0.0)	2 (1.7)
Edema	5 (4.3)	4 (3.4)
Erythema	6 (5.1)	9 (7.7)
Granuloma	0 (0.0)	0 (0.0)
Needle Jamming	1 (0.9)	0 (0.0)
Nodule	0 (0.0)	2 (1.7)
Pain	2 (1.7)	1 (0.9)
Pruritis	1 (0.9)	2 (1.7)
Other*	3 (2.6)	3 (2.6)

* "Other" adverse events for both RADIESSE® injectable implant and Control include soreness, numbness, contour irregularity, tenderness, and irritation. None of the reports of contour irregularities was determined to be nodules or granulomas.

Table 4. **PHYSICIAN REPORTED ADVERSE EVENTS**
By Adverse Event Type N = 117

ADVERSE EVENT TYPE	RADIESSE® Total Reporting Symptoms N (%)	CONTROL Total Reporting Symptoms N (%)	RADIESSE® Number of Days				CONTROL Number of Days			
			1-3 N (%)	4-7 N (%)	8-14 N (%)	>14 N (%)	1-3 N (%)	4-7 N (%)	8-14 N (%)	>14 N (%)
Echymosis	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
Edema	5 (41.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
Erythema	9 (42.9)	12 (57.1)	4 (19.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (14.3)	4 (19.0)	3 (14.3)
Granuloma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Needle Jamming	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodule	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
Pain	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritis	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
Other*	4 (50.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)

* "Other" adverse events for both RADIESSE® injectable implant and Control include soreness, numbness, contour irregularity, tenderness, and irritation. None of the reports of contour irregularities was determined to be nodules or granulomas.

II. NASOLABIAL FOLDS LONG-TERM SAFETY POST-APPROVAL STUDY – RADIESSE® (WITHOUT LIDOCAINE)

A post approval study was performed to 1) collect long-term safety information on use of RADIESSE® injectable implant injected into the nasolabial folds; and 2) to assess the effect of multiple injections. There were no reports of long term adverse events in this post approval study. The adverse events monitored in the post-approval study included allergic reaction, ecchymosis, edema, embolization, erosion, erythema, extrusion, granuloma, hematoma, infection, necrosis, needle jamming, nodule, and pain.

III. NASOLABIAL FOLDS FITZPATRICK SKIN TYPE IV-VI POST-APPROVAL STUDY – RADIESSE® WITHOUT LIDOCAINE

Adverse events reported in the short-term Fitzpatrick Skin Type IV-VI post-approval study are presented in Table 5.

Table 5. **ADVERSE EVENTS**
N = 100

ADVERSE EVENT TYPE	PATIENTS REPORTING SYMPTOMS N (%)
Hypertrophic Scarring	0 (0.0)
Keloid Formation	0 (0.0)
Hypopigmentation	0 (0.0)
Hyperpigmentation-Upper Lip	1 (1.0)
Hyperpigmentation-Other	0 (0.0)
Bumpiness	1 (1.0)
Ecchymosis	7 (7.0)
Eczema on Leg	1 (1.0)
Edema	12 (12.0)
Erythema	16 (16.0)
Eye Sty	1 (1.0)
Mild Bleeding at Injection Site	1 (1.0)
Needle Jamming	1 (1.0)
Tenderness	2 (2.0)
Urinary Tract Infection	1 (1.0)

IV. NASOLABIAL FOLDS PRE-MARKET CLINICAL TRIAL – RADIESSE® (+) (RADIESSE® WITH 0.3% LIDOCAINE)

Tables 6 and 7 contain the adverse events for 101 subjects in a randomized, controlled study at 3 Canadian investigational sites. Patients in the study received RADIESSE® (+) injectable implant in one nasolabial fold (Treatment) and RADIESSE® injectable implant in the other nasolabial fold (Control). The adverse events reported during this study were generally expected, mild in nature and short in duration. The majority of adverse events were reported through the subject diaries.

Table 6 summarizes the number of adverse events reported in the subject diaries. Swelling and redness were the most frequently reported adverse events. There was no significant difference in adverse event rates between the nasolabial folds with RADIESSE® (+) injectable implant and the nasolabial folds with RADIESSE® injectable implant. Needle jams occurred during the injection of the RADIESSE® (+) injectable implant in three (3/101, 3%) subjects. In all cases, the needle was replaced and the RADIESSE® (+) injectable implant injections were completed without further sequelae.

No vascular compromise events occurred in the RADIESSE® (+) injectable implant injections.

In the RADIESSE® injectable implant injections, two (2/101, 2%) vascular compromise events occurred, requiring treatment to resolve.

Table 6. **ADVERSE EVENTS REPORTED IN SUBJECT DIARIES OVER THE 4-WEEK STUDY PERIOD**
N = 202 Folds

Event Type *	N (%)	
	RADIESSE® (+) N = 101 Folds	RADIESSE® N = 101 Folds
Bruising	44 (43.6%)	48 (47.5%)
Itching	37 (36.6%)	34 (33.7%)
Pain	48 (47.5%)	57 (56.4%)
Redness	66 (65.3%)	71 (70.3%)
Swelling	90 (89.1%)	92 (91.1%)
Blanching	5 (5.0%)	8 (7.9%)

* "Other" adverse events reported by 19 subjects for both RADIESSE® injectable implant and Control include numbness, tenderness, lumps, bumps and discomfort.

Of the 13 blanching events described in Table 6, two were associated with previously described vascular compromise events. The remaining 11 were not determined to be vascular compromise events.

Table 7 summarizes the number of adverse events reported by the investigators. As with the patients, swelling and redness were the most frequently reported adverse events.

Table 7. **ADVERSE EVENTS REPORTED BY INVESTIGATORS**
N = 101 Subjects

Event Type *	N (%)	
	RADIESSE® (+)	RADIESSE®
Bruising	20 (19.8%)	18 (17.8%)
Swelling	58 (57.4%)	55 (54.5%)
Erosion	0	1 (1.0%)**
Redness	51 (50.5%)	50 (49.5%)
Infection	1 (1.0%)†	0
Needle Jamming	3 (3.0%)‡	0
Nodule	0	0
Pain	0	1 (1.0%)
Vascular Compromise	0	1 (1.0%)

* "Other" adverse events for both RADIESSE® injectable implant and Control include tenderness and tingling sensation.

** Associated with vascular compromise event

† Herpes simplex infection unrelated to study device

‡ Returned product evaluation regarding one subject concluded that needle jam might have resulted from needle incompletely screwed onto the RADIESSE syringe's luer threads.

B. CLINICAL STUDIES

I. NASOLABIAL FOLD PRE-MARKET CLINICAL TRIAL – RADIESSE® (WITHOUT LIDOCAINE)

Study Design

The safety and effectiveness of RADIESSE® injectable implant for the treatment of nasolabial folds (NLFs) was evaluated in a multi-center, prospective, randomized clinical trial. Patients were randomized to receive RADIESSE® injectable implant in one fold and a commercially available collagen implant in the contralateral fold.

Patients were eligible to receive up to three injections during the initial treatment phase (week 0, week 2 and week 4). At 2 weeks after each treatment, the level of correction was determined and if correction was less than optimal, the Investigator re-treated the nasolabial fold using the same respective treatment materials as in the initial treatment. A safety follow-up was conducted 1 month after any injection and at 3 and 6 months after the last injection. Effectiveness evaluations were conducted at 3 and 6 months after the last injection. Three blinded reviewers independently evaluated the severity of the subject's nasolabial folds using a validated 6-point wrinkle severity scale.

Study Endpoints

The primary effectiveness endpoint of the study was the blinded reviewers' Lemperle Rating Scale (LRS) score of wrinkle severity at 3 months after the last touch-up (at which optimal correction was achieved). In this assessment, LRS scores were determined, (using this validated 6-point scale), via blinded, photographic assessments by 3 board certified physicians. A change in LRS of 1 was considered to be clinically significant. Secondary effectiveness endpoints included the blinded reviewers' assessment of wrinkle severity at 6 months after treatment, and the volume of material injected.

Study Population

A total of 117 subjects (31-76 years of age) were randomized and treated and 115 (98.3%) completed the 3 month primary effectiveness evaluation and 113 (96.6%) completed the 6 month follow-up visit. The baseline demographics of the study population are presented in Table 8 which shows that the study enrolled a population of predominantly female, Caucasian non-smokers.

Table 8. PATIENT DEMOGRAPHICS
N = 117

AGE (YEARS)	
Mean	54.7
Standard Deviation	8.9
Minimum	31.0
Maximum	76.0
GENDER	
Female	105 (89.7%)
Male	12 (10.3%)
RACE	
American Indian	0 (0.0%)
Asian	0 (0.0%)
Black	2 (1.7%)
Caucasian	102 (87.2%)
Hispanic	11 (9.4%)
Other	2 (1.7%)
SMOKING HISTORY	
Quit Smoking	26 (22.2%)
Never Smoked	83 (70.0%)
Smokes	8 (6.8%)

Treatment Material Delivered

Volumes injected during the initial treatment phase are detailed in Table 9. The total mean volume for RADIESSE® injectable implant was 1.2 mL and 2.4 mL for the Control.

Table 9. TOTAL VOLUME OF MATERIAL INJECTED (mL)
N = 117

	RADIESSE®	CONTROL
Mean	1.2	2.4
Median	1.1	2.2
Standard Deviation	0.5	0.9
Minimum	0.3	0.8
Maximum	2.7	4.7

Effectiveness Results:

Table 10 contains the mean LRS at baseline, 3 months and 6 months for the RADIESSE® injectable implant treated nasolabial folds and the Control treated nasolabial folds with the difference between the means. Baseline scores for the RADIESSE® injectable implant and Control groups were not statistically different.

Table 10. COMPARISON OF MEAN LRS SCORES*
FOR RADIESSE® INJECTABLE IMPLANT AND CONTROL

	RADIESSE®	CONTROL	DIFFERENCE
Baseline	3.4	3.4	0.0
3 Months	1.9	3.5	1.6
6 Months	2.1	3.4	1.3

* Grading Scale: 0 = No wrinkles, 1 = Just perceptible wrinkle, 2 = Shallow wrinkle, 3 = Moderately deep wrinkle, 4 = Deep wrinkle, well-defined edges, 5 = Very deep wrinkle, redundant fold

Primary Effectiveness Endpoint

The primary effectiveness endpoint was to use mean LRS scores to evaluate whether RADIESSE® injectable implant was non-inferior to Control for the correction of nasolabial folds 3 months after final treatment. At 3 months, 84.6% of the RADIESSE® injectable implant treated nasolabial folds were scored at least 1-point higher than the Control, 12.8% were scored equally, and 2.6% were scored at least 1-point lower than the Control. RADIESSE® injectable implant met the statistical criteria for non-inferiority to Control at 3 months ($p < 0.0001$), however, the Control scored no effectiveness at 3 months.

Secondary Effectiveness Endpoint

The pre-specified secondary superiority analyses at 6 months required a mean 1-point LRS difference between the improvements for the RADIESSE® injectable implant treated nasolabial fold versus improvement on the Control treated nasolabial fold and that in at least 50% of patients, the RADIESSE® injectable implant treated nasolabial fold be superior to the Control treated nasolabial fold. At 6 months after optimal correction was achieved, 78.6% of the RADIESSE® injectable implant treated nasolabial folds were scored at least 1-point higher than the Control-treated folds, 16.2% were scored equally, and 5.1% were scored at least 1-point lower than the Control. The mean LRS for the RADIESSE® injectable implant treated nasolabial folds demonstrated superiority when compared to the mean LRS for the Control-treated nasolabial folds at 6 months ($p < 0.0001$).

II. NASOLABIAL FOLDS LONG-TERM SAFETY POST-APPROVAL STUDY – RADIESSE® (WITHOUT LIDOCAINE)

Study Objective

A post approval study was performed to 1) collect long-term safety information on use of RADIESSE® injectable implant injected into the nasolabial folds; and 2) to assess the effect of multiple injections.

Study Design

RADIESSE® injectable implant was assessed in a prospective, open-label, multi-center study of patients whose nasolabial folds were corrected with RADIESSE® injectable implant. 102 subjects (drawn from the 117 patients who participated in the premarket clinical trial) agreed to participate in the post approval study. Patients were requested to return for visits a minimum of 2 years and then a minimum of 3 years after their initial injection. At the beginning of the post marketing study, 8 patients were already 3 years from initial injection and, therefore, required only one visit. One hundred and two (102) patients were assessed a minimum of 2 years after initial injection and 99 were assessed a minimum of 3 years after initial injection. Three (3) patients were lost to follow up.

Study Population

The patient cohort in this post approval study was the continued follow-up of the pre-market cohort. Patient demographics are provided in Table 11.

Table 11. PATIENT DEMOGRAPHICS
N = 102

AGE (YEARS)	
Mean	55.1
Standard Deviation	8.8
Minimum	31.0
Maximum	76.0
GENDER	
Female	94 (92.2%)
Male	8 (7.8%)
RACE	
American Indian	1 (1.0%)
Asian	0 (0.0%)
Black	1 (1.0%)
Caucasian	87 (85.3%)
Hispanic	11 (10.8%)
Other	2 (2.0%)
SMOKING HISTORY	
Quit Smoking	23 (22.6%)
Never Smoked	73 (71.6%)
Smokes	6 (5.9%)

The inclusion criterion for the study was participation in the pre-market clinical trial (Section I of the Nasolabial Folds CLINICAL STUDIES section) and signing a written informed consent for participation in the post-approval study. There were no additional exclusion criteria.

Study Endpoints

To collect long-term safety information of RADIESSE® injectable implant injected into the nasolabial folds at a minimum of 2 and 3 years after initial injection and to assess the effect of multiple injections.

Study Results

102 study patients and 204 folds received a mean of 3.7 and 1.8 RADIESSE® injectable implant injections, respectively, from the time period covering initial pre market study injection through the last post approval study visit. 100% of patients and 98% of folds received RADIESSE® injectable implant treatment during the same time period with only 11% of patients receiving RADIESSE® injectable implant injections during the post approval study period alone. During the post approval study, 15% of patients received Botulinum toxin injections and 9% of patients received facial dermal fillers other than RADIESSE® injectable implant in the nasolabial folds.

With respect to the long term safety of RADIESSE® injectable implant, there were no reports of long term adverse events in this post approval study. The adverse events monitored in the post-approval study included allergic reaction, ecchymosis, edema, embolization, erosion, erythema, extrusion, granuloma, hematoma, infection, necrosis, needle jamming, nodule, and pain. These results demonstrate the long term safety and effectiveness of RADIESSE® injectable implant up to 3 years after the date of first injection.

Study Limitations

RADIESSE injectable implant was studied in a limited number of predominately female patients. Safety of the RADIESSE® injectable implant following the correction of nasolabial folds beyond 3 years was not studied.

III. NASOLABIAL FOLDS FITZPATRICK SKIN TYPE IV-VI POST-APPROVAL STUDY – RADIESSE® (WITHOUT LIDOCAINE)

Study Objective

A post-approval study was performed to assess the safety of RADIESSE® injectable implant following correction of the nasolabial folds in patients with Fitzpatrick Skin Types IV, V, or VI, specifically to assess the likelihood of hypertrophic scarring, keloid formation and hyper- or hypopigmentation.

Study Design

The safety of RADIESSE® injectable implant was assessed in a prospective, open-label, multi-center study in 100 patients with Fitzpatrick Skin Types IV, V or VI whose nasolabial folds were corrected with subdermal injections of RADIESSE® injectable implant.

Study Population

Patient demographics are provided in Table 12.

Table 12. **PATIENT DEMOGRAPHICS**
N = 100

AGE (YEARS)	
Mean	52
Standard Deviation	11.1
Minimum	25
Maximum	78
GENDER	
Male	6 (6.0%)
Female	94 (94.0%)
RACE	
Caucasian	0 (0.0%)
Black	85 (85.0%)
Hispanic	12 (12.0%)
Asian	2 (2.0%)
Other	1 (1.0%)
FITZPATRICK SKIN TYPE	
IV	24 (24.0%)
V	35 (35.0%)
VI	41 (41.0%)
INJECTION VOLUME (mL)	
Mean	1.24
Standard Deviation	0.397
Minimum	0.6
Maximum	2.8

The inclusion criteria for the post-approval study were that the patient was at least 18 years of age, was Fitzpatrick Skin Type IV, V, or VI, and understood and accepted the obligation not to receive any other procedures or treatments in the nasolabial fold for 6 months.

The exclusion criteria for the post-approval study were that the patient had a history of hyper- or hypo-pigmentation in the nasolabial folds, keloid formation, or hypertrophic scarring, had a known bleeding disorder or was receiving drug therapy that could increase the risk of bleeding, had nasolabial folds that are too severe to be corrected in one treatment session, had received any dermal filler or other injections, grafting or surgery in either nasolabial fold, is pregnant, lactating, or not using acceptable contraception.

Study Endpoints

The likelihood of hypertrophic scarring, keloid formation and hyper- or hypopigmentation was evaluated through 6 months from treatment with RADIESSE® injectable implant in the nasolabial folds.

Length of Follow-up and Assessments

Patients were followed for 6 months from RADIESSE® injectable implant treatment (injection visit). Ninety days (90) ± 30 days from the injection visit, patients returned for a safety assessment of their nasolabial folds (3 month visit). One hundred eighty days (180) ± 30 days from the initial injection, patients returned for a safety assessment of their nasolabial folds (6 month visit).

Subject Accountability

One hundred (100) patients were enrolled in the post-approval study and assessed at the 3 month visit (100% follow-up rate). Ninety eight (98) patients were assessed at the 6 month visit (98% follow-up rate). Two patients were lost to follow-up.

Study Results

At 3 months, 100% of patients were assessed and there were no reports of hypertrophic scarring, keloid formation, hyperpigmentation or hypopigmentation at the injection site. At 6 months 98% of patients were assessed. Two patients were lost to follow-up. Of the 98 patients assessed, no occurrence of hypertrophic scarring, keloid formation, hyperpigmentation or hypopigmentation at the injection site was reported. One patient reported erythema in the upper left nasolabial fold that was treated with hydrocortisone and lasted for 111 days. Another patient experienced mild hyperpigmentation in the upper lip that lasted 159 days. No treatment was required.

The use of RADIESSE® injectable implant did not cause hypertrophic scarring, keloid formation, hyperpigmentation or hypopigmentation at the injection site in persons with Fitzpatrick Skin Types of IV, V, and VI in this study throughout the follow-up period of 6 months.

Study Limitations

RADIESSE® injectable implant was studied in a limited number of predominately female patients. Likelihood of keloid formation, hypertrophic scarring, and hypo- or hyperpigmentation after use of RADIESSE® injectable implant for the correction of nasolabial folds in patients with Fitzpatrick Skin Type 4, 5 and 6 beyond 6 months was not studied.

IV. NASOLABIAL FOLD PRE-MARKET CLINICAL TRIAL – RADIESSE® (+) (RADIESSE WITH 0.3% LIDOCAINE)

Study Design

The safety and effectiveness of RADIESSE® (+) injectable implant for the treatment of nasolabial folds (NLFs) was evaluated in a multi-center, prospective, randomized clinical trial. The primary objective of the study was to assess pain control when RADIESSE® containing lidocaine was used to treat nasolabial folds.

Subjects were randomized to receive RADIESSE® (+) injectable implant in one fold and the commercially available RADIESSE® injectable implant (Control), in the contralateral fold.

Effectiveness evaluations were conducted at 15, 30, 45, and 60 minutes after injection; and at 1, 2, and 4 weeks after injection. At weeks 1, 2, and 4, subjects returned for a pain assessment using the 10cm visual analog scale (VAS) and a safety assessment by the blinded assessing physician. Aesthetic outcomes were assessed by the blinded assessing investigator using the validated Merz Nasolabial Fold Scale and the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS).

Study Endpoints

The primary effectiveness endpoint of the study was to assess whether there was a statistically significant reduction in pain in the nasolabial fold injected with RADIESSE® (+) injectable implant compared to the nasolabial fold injected with RADIESSE® injectable implant immediately after treatment using the visual analog pain scale (VAS).

There were five secondary effectiveness endpoints that (1) evaluated whether the difference of nasolabial fold pain when injected with RADIESSE® (+) injectable implant versus RADIESSE® injectable implant (without lidocaine) was clinically meaningful immediately after treatment (defined as a minimum of 2.0cm reduction on the VAS); (2) assessed pain in the nasolabial fold treated with RADIESSE® (+) compared to the assessed pain in the nasolabial fold treated with RADIESSE® at 15, 30, 45, and 60 minutes, and at 1, 2, and 4 weeks after treatment using the VAS; (3) assessed aesthetic effectiveness by a blinded assessing investigator at 1, 2, and 4 weeks after nasolabial fold treatment using the validated Merz Nasolabial Fold Scale and the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS); (4) assessed subject preference with respect to pain 60 minutes after treatment; and (5) assessed subject preference with respect to aesthetic outcome 1, 2, and 4 weeks after nasolabial fold correction.

Study Population

Table 13 presents subject demographics which show that most subjects were female and Caucasian. Eighteen percent of subjects enrolled were fairly evenly distributed across Fitzpatrick Skin Types (FST) IV, V, and VI.

Table 13. **SUBJECT DEMOGRAPHICS**
N = 102 Subjects

AGE (YEARS)	
Mean	48.85
(SD, Range)	(9.43, 30 - 77)
GENDER – N (%)	
Female	87 (85.3%)
Male	15 (14.7%)
RACE – N (%)	
Caucasian	88 (86.3%)
African American	8 (7.8%)
Hispanic	2 (2.0%)
Asian	1 (1.0%)
Other	3 (2.9%)
FITZPATRICK SKIN TYPE – N (%)	
I	6 (5.9%)
II	19 (18.6%)
III	59 (57.8%)
IV	8 (7.8%)
V	5 (4.9%)
VI	5 (4.9%)

Treatment Material Delivered

The volume of filler injected in each fold is detailed in Table 14 showing that the volume injected between the two products was nearly identical.

Table 14. **INJECTION VOLUMES (cc)**
N = 202 Folds

	N (%)	
	RADIESSE® (+) N = 101 Folds	RADIESSE® N = 101 Folds
Mean (cc)	0.84	0.83
(SD, Range)	(0.32, 0.2 -1.5)	(0.34, 0.25 -1.8)

Effectiveness Results:

Primary Effectiveness Endpoint

The difference of the visual analog pain scale (VAS) scores between the two groups showed a statistically significant reduction in pain with RADIESSE® (+) compared to RADIESSE® (p-value <0.0001).

Secondary Effectiveness Endpoints

The first of five secondary effectiveness endpoints was to assess whether the difference in pain in the nasolabial fold treated with RADIESSE® (+) versus the nasolabial fold treated with RADIESSE® was clinically meaningful immediately after treatment (defined as a minimum of 2.0cm reduction on the VAS). This analysis showed that in 91 of 101 subjects VAS scores were \geq 2.0cm lower for RADIESSE® (+) compared to RADIESSE® in a given subject, demonstrating a clinically meaningful reduction in pain that was statistically significant (p-value < 0.0001).

The second secondary effectiveness endpoint was to assess pain in the nasolabial fold injected with RADIESSE® (+) compared to the nasolabial fold injected with RADIESSE® at 15, 30, 45, and 60 minutes and 1, 2, and 4 weeks after treatment using the VAS. This analysis showed that for all of these time-points there was a statistically significant difference in pain with RADIESSE® (+) compared to RADIESSE®.

The third secondary effectiveness endpoint was to assess aesthetic improvement on the GAIS and the Merz Nasolabial Fold Scale at 1, 2, and 4 weeks post treatment by the blinded assessing investigators. The vast majority of subjects were improved on the GAIS and there were no statistical differences between the two groups with respect to GAIS improvement. There were no significant differences between RADIESSE® (+) and RADIESSE® on the Merz Nasolabial Fold Scale. The RADIESSE® (+) and the RADIESSE® ratings on the Merz Nasolabial Fold Scale were improved from baseline condition. These results were the same across all time-points.

The fourth secondary effectiveness endpoint was to assess subject pain preference at time zero. These data showed that 98 subjects (97%) indicated that one treatment was less painful than the other and 87 subjects (88%) determined the difference in pain level was significant enough to affect their preference for one dermal filler versus the other. Of the 87 subjects who indicated that the difference in pain levels would affect treatment preference, 86/87 had lower VAS scores with RADIESSE® (+).

The fifth secondary effectiveness endpoint was for study subjects to assess preference with respect to aesthetic outcome 1, 2, and 4 weeks after nasolabial fold correction. Less than half of subjects stated that one nasolabial fold looked better at any of these post-treatment time-points. Of those, only half stated that the aesthetic preference was significant enough to choose one treatment over the other.

OTHER SHORT TERM AND LONG TERM RADIOGRAPHIC EVALUATION – RADIESSE® (WITHOUT LIDOCAINE)

RADIESSE® (+) injectable implant and RADIESSE® injectable implant contain calcium hydroxylapatite particles (25-45 microns) that are radiopaque. A radiographic study was conducted to assess the radiographic appearance of RADIESSE® injectable implant in patients with both short-term and long-term follow-up after injection for HIV-associated facial lipotrophy and treatment of nasolabial folds. The radiographic assessment consisted of standard, plain radiography and CT scanning. X-rays and CT Scans were assessed by two blinded, licensed radiologists. The inclusion of these patients allowed assessment of patients immediately after initial injection, at least 12 months after initial injection, and patients with varying volumes implanted.

A total of 58 patients in three patient groups were enrolled into the study. RADIESSE® injectable implant was determined to be visualizable in the X-ray radiographs by both evaluators, but the X-ray readings were not conclusive for the presence of the implant, when in fact it was present. This may be due to the fact that the volume of RADIESSE® injectable implant in some patients was small and the sensitivity of X-ray imaging may not be sufficient to detect small volumes of implant. RADIESSE® injectable implant was more readily visualizable by CT scan when compared to X-ray, and the CT scan results were read more consistently between two evaluators. RADIESSE® injectable implant was easily seen when imaging was done soon after an injection and was also seen when imaging was done several months after injection (minimum of 12 months). As expected, the results of the CT scan provided a superior image capability as compared to X-ray when visualizing RADIESSE® injectable implant (without lidocaine).

POST MARKETING SURVEILLANCE

The following adverse events have been identified during post-approval use of RADIESSE. Because they are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to RADIESSE. These events have been chosen for inclusion due to a combination of their seriousness, frequency of reporting, or potential causal connection to RADIESSE: infection, cellulitis, impetigo, loss of effect, product displacement/migration, allergic reaction, anaphylaxis, hives, rash, pruritus, urticaria, angioedema, inflammation, necrosis, granuloma, nodules, induration, erythema, skin discoloration, pustule, skin pallor, hair loss, paresthesia, ptosis, pain, headache, swelling, asymmetry, abscess, herpetic infection including herpes simplex and herpes zoster, hematoma, blanching, blistering, dizziness, festoons, flu-like symptoms, Guillain-Barre syndrome, tachypnea, ischemic reaction, lymphoid hyperplasia, nausea, pericarditis, scarring, sensitivity to cold, vascular occlusion/obstruction, vascular compromise, ocular ischemia, diplopia, visual impairment/blindness, facial muscle paralysis, Bell's palsy.

The following interventions have been reported: antibiotics, anti-inflammatories, corticosteroids, anti-histamines, analgesics, massage, warm compress, excision, drainage, and surgery. This information does not constitute and is not intended to be medical advice, a recommendation on how to treat an adverse event or an exhaustive list of possible interventions. Physicians should evaluate each case on an individual basis, and independently determine, based on their professional experience, what treatment(s) are appropriate, if any, for their patients.

INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT

Before treatment, the patient's suitability for the treatment and the patient's need for pain relief should be assessed. The outcome of treatment with RADIESSE® (+) injectable implant will vary between patients. In some instances, additional treatments may be necessary depending on the size of the defect and the needs of the patient.

DIRECTIONS FOR USE

General

The following is required for the percutaneous injection procedure:

- RADIESSE® (+) injectable implant syringe(s)
 - 25 gauge OD - 27 gauge ID needle(s) with Luer lock fittings
1. Prepare patient for percutaneous injection using standard methods. The treatment injection site should be marked and prepared with a suitable antiseptic.
 2. Prepare the syringes of RADIESSE® (+) injectable implant and the injection needle(s) before the percutaneous injection. A new injection needle may be used for each syringe, or the same injection needle may be connected to each new syringe.
 3. Remove foil pouch from the carton. Open the foil pouch by tearing at the notches (marked 1 and 2), and remove the syringe from the foil pouch. *There is a small amount of moisture normally present inside the foil pouch for sterilization purposes; this is not an indication of a defective product.*
 4. Peel or twist apart the needle packaging to expose the hub. For use of needles other than the needle(s) provided with this package, follow the directions provided with the needle(s).
 5. Remove the Luer syringe cap from the distal end of the syringe prior to attaching the needle. The syringe of RADIESSE® (+) injectable implant can then be twisted onto the Luer lock fitting of the needle taking care not to contaminate the needle. Discard needle package. **The needle must be tightened securely to the syringe and primed with RADIESSE® (+) injectable implant.** If excess implant is on the surface of the Luer lock fittings, it will need to be wiped clean with sterile gauze. Slowly push the syringe plunger until RADIESSE® (+) injectable implant extrudes from the end of the needle. If leakage is noted at the Luer fitting, it may be necessary to tighten the needle, or to remove the needle and clean the surfaces of the Luer fitting or, in extreme cases, replace both the syringe and the needle.
 6. Locate the initial site for the implant. Scar tissue and cartilage may be difficult or impossible to treat. Avoid if possible, passing through these tissue types when advancing the injection needle.
 7. The amount injected will vary depending on the site and extent of the restoration or augmentation desired. RADIESSE® (+) injectable implant should be injected subdermally.
 8. Use a 1:1 correction factor. No overcorrection is needed.
 9. Insert needle with bevel down at approximately a 30° angle to the skin. Needle should slide under the dermis to the point you wish to begin the injection. This should be easily palpable with the non-dominant hand.
 10. If significant resistance is encountered when pushing the plunger, the injection needle may be moved slightly to allow easier placement of the material or it may be necessary to change the injection needle. Needle jams are more likely with use of needles smaller than 27 gauge ID.
 11. Advance the needle into the subdermis to the starting location. Carefully push the plunger of the RADIESSE® (+) injectable implant syringe to start the injection and slowly inject the implant material in linear threads while withdrawing the needle. Continue placing additional lines of material until the desired level of correction is achieved.

12. Apply slow continuous even pressure to the syringe plunger to inject the implant as you withdraw the needle. The implant material should be completely surrounded by soft tissue without leaving globular deposits. The injected area may be massaged as needed to achieve even distribution of the implant.

13. Use once and discard in accordance with local safety standards.

PATIENT COUNSELING INFORMATION

Refer to the RADIESSE® (+) injectable implant Patient Information Guide.

STORAGE

RADIESSE® (+) injectable implant should be stored at a controlled room temperature between 15°C and 32°C (59°F and 90°F). The expiration date, when stored in these temperatures, is two years from date of manufacture. Do not use if the expiration date has been exceeded.

DISPOSAL

Used and partially used syringes and injection needles could be biohazardous and should be handled and disposed of in accordance with facility medical practices and local, state or federal regulations.

WARRANTY

Merz North America, Inc. warrants that reasonable care has been exercised in the design and manufacture of this product.

THIS WARRANTY IS IN LIEU OF AND EXCLUDES ALL OTHER WARRANTIES NOT EXPRESSLY SET FORTH HEREIN, WHETHER EXPRESSED OR IMPLIED BY OPERATION OF LAW OR OTHERWISE, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, ANY IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR ITS PARTICULAR PURPOSE.

Handling and storage of this product, as well as factors relating to the patient, diagnosis, treatment, surgical procedures and other matters beyond the control of Merz North America, Inc. that directly affect the product and the results obtained from its use. Merz North America, Inc. obligation under this warranty is limited to the replacement of this product and Merz North America, Inc. shall not be liable for any incidental or consequential loss, damage, or expense, directly or indirectly, arising from the use of this product. Merz North America, Inc., neither assumes, nor authorizes any person to assume for Merz North America, Inc., any other or additional liability or responsibility in connection with this product.

Manufacturer Name and Address

Merz North America, Inc.
4133 Courtney St., Suite 10
Franksville, Wisconsin 53126

Exclusive information for Argentina:

Importer:

MERZ ARGENTINA S.A.

Domicilio legal: Sucre 2437 piso 4, oficina C, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Depósito: El Caldén S/N, Zona Franca, General Pico, Provincia de La Pampa, Argentina.

Dirección Técnica: Gustavo García – MN 12.485

Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-2285-04

Copyright © 2017 Merz North America, Inc. All rights reserved. MERZ AESTHETICS is a registered trademark of Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. RADIESSE is a registered trademark of Merz North America, Inc.

RADIESSE®

Lidocaine

IMPLANTE INYECTABLE INSTRUCCIONES DE USO

Rx ONLY

DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

El implante inyectable RADIESSE® (+) Lidocaine (en lo sucesivo denominado como implante inyectable RADIESSE® (+)) es un implante cohesivo, opaco, estéril, no pirogénico, semisólido, cuyo principal componente es la hidroxiapatita de calcio sintética suspendida en un gel portador de glicerina, carboximetilcelulosa sódica, clorhidrato de lidocaína al 0,3% y agua estéril para inyección. El implante inyectable RADIESSE® (+) (1,5 cc y 0,8 cc) tiene partículas de hidroxiapatita de calcio en un rango de tamaño de 25-45 micrones y debe ser inyectado con una aguja de un calibre desde 25 gauge de diámetro externo (D.E.) hasta un calibre de 27 gauge de diámetro interno (D.I.).

INTENCIÓN DE USO / INDICACIONES

El implante inyectable RADIESSE® (+) está indicado para la implantación subdérmica para la corrección de arrugas y pliegues faciales de moderados a severos, tales como los pliegues nasolabiales.

CONTRAINDICACIONES

- RADIESSE® (+) está contraindicado para pacientes con alergias severas manifestadas por un historial de anafilaxis, o historial o presencia de alergias múltiples y severas.
- RADIESSE® (+) no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes.
- El implante inyectable RADIESSE® (+) no está indicado para ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la lidocaína o a anestésicos de tipo amida.
- El implante inyectable RADIESSE® (+) está contraindicado para pacientes con trastornos hemorrágicos.

ADVERTENCIAS

- La introducción de RADIESSE® (+) dentro de la vasculatura puede conducir a embolias, oclusión de los vasos sanguíneos, isquemia o infarto. Se debe tener especial cuidado al momento de inyectar rellenos de tejido blando; por ejemplo, inyectar RADIESSE® (+) lentamente y aplicar la menor cantidad de presión necesaria. Se han reportado eventos adversos, raros pero serios, asociados a la inyección intravascular de rellenos de tejido blando en la cara, lo que incluye alteración temporal o permanente de la visión, ceguera, isquemia cerebral o hemorragia cerebral que producen infartos, necrosis de la piel y daño en las estructuras faciales subyacentes. Detenga la inyección inmediatamente si el paciente presenta síntomas que incluyen cambios en la visión, señales de infarto, blanqueamiento de la piel o un dolor inusual durante o poco después del procedimiento. Los pacientes deben recibir pronta atención médica y una posible evaluación por un especialista profesional de la salud si ocurre una inyección intravascular.
- El uso del implante inyectable RADIESSE® (+) en cualquier persona con una inflamación activa de la piel o infección en el área o cerca del área de tratamiento se debe aplazar hasta que el proceso inflamatorio o infeccioso haya sido controlado.
- No sobrecorregir (rellenar en exceso) una deficiencia de contorno debido a que la depresión debe mejorar gradualmente dentro de varias semanas a medida que se produce el efecto del tratamiento del implante inyectable RADIESSE® (+).
- La seguridad y eficacia para el uso en los labios no ha sido establecida. Han habido reportes publicados de nódulos asociados con el uso del implante inyectable RADIESSE® administrado en los labios.

- Las reacciones del procedimiento de inyección que se han observado consisten principalmente en reacciones de corto plazo (ej. <7 días), como hematomas, enrojecimiento e hinchazón. Consulte la sección "Eventos Adversos" para más detalles.

PRECAUCIONES

- Con el fin de minimizar los riesgos de complicaciones potenciales, RADIESSE® (+) solo debe ser utilizado por profesionales de la salud que tengan el entrenamiento adecuado, experiencia y conocimientos de la anatomía del sitio de la inyección y de las áreas circundantes.
- Con el fin de minimizar los riesgos de complicaciones potenciales, los profesionales de la salud deben estar completamente familiarizados con el producto, los materiales educativos del producto y todo el contenido del prospecto que se encuentra dentro del empaque.
- Las partículas de hidroxipatita de calcio (CaHA) del implante inyectable RADIESSE® (+) son radiopacas y claramente visibles en tomografías computarizadas, y pueden ser visibles en una radiografía simple estándar. Los pacientes requieren ser informados de la naturaleza radiopaca del implante inyectable RADIESSE® (+) para que puedan informar a sus profesionales de atención médica primaria, así como a los radiólogos. En un estudio radiográfico de 58 pacientes, no hubo indicio de que el implante inyectable RADIESSE® ocultara tejidos anormales o de que se identificaran como tumores en tomografías computarizadas.
- Se fomenta que los profesionales de la salud informen sobre todos los riesgos potenciales de las inyecciones de tejido blando a sus pacientes antes del tratamiento y aseguren que los pacientes estén conscientes de los signos y síntomas de las complicaciones potenciales.
- Como con todos los procedimientos trascutáneos, la inyección del implante inyectable RADIESSE® (+) conduce al riesgo de infección. Una infección puede tentativamente necesitar una cirugía para remover el implante inyectable RADIESSE® (+). Se deben seguir las precauciones habituales asociadas con el uso de materiales inyectables.
- Los pacientes que estén recibiendo medicación que pueda prolongar el sangrado, tales como aspirina o warfarina, pueden, como con cualquier inyección, experimentar hematomas o sangrado aumentados en el sitio de inyección.
- Si se considera, después del tratamiento con el implante inyectable RADIESSE® (+), un tratamiento láser, una exfoliación química o cualquier otro procedimiento basado en la respuesta dérmica activa, hay un posible riesgo de producir una reacción inflamatoria en el sitio del implante. Esto también aplica si el implante inyectable RADIESSE® (+) se administra antes de que la piel haya sanado completamente después de dichos procedimientos.
- No se ha investigado la seguridad a largo plazo del implante inyectable RADIESSE® (+) en estudios clínicos.
- No se ha establecido la seguridad de uso del implante inyectable RADIESSE® (+) en mujeres embarazadas, en mujeres en lactancia o en pacientes menores de 18 años.
- No se ha estudiado la seguridad del implante inyectable RADIESSE® (+) en pacientes con susceptibilidad aumentada a la formación de queloides y cicatrices hipertróficas.
- No se ha evaluado la seguridad del implante inyectable RADIESSE® (+) con terapias dérmicas concomitantes, tales como depilación, radiación UV o tratamiento láser, y procedimientos mecánicos o químicos de exfoliación en estudios clínicos controlados.
- La inyección del implante inyectable RADIESSE® (+) en pacientes con un historial previo de erupción herpética puede estar asociada con la reactivación del herpes.
- No se han llevado a cabo estudios de interacciones del implante inyectable RADIESSE® (+) con medicamentos u otras sustancias o implantes.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia en el área periorbitaria.
- Se debe informar al paciente que debe minimizar la exposición excesiva al sol o al calor del área tratada por aproximadamente 24 horas después del tratamiento o hasta que la hinchazón y el enrojecimiento inicial hayan desaparecido.
- Se deben seguir las precauciones generales cuando hay un potencial de contacto con los fluidos del paciente. La sesión de inyección debe llevarse a cabo con técnicas de asepsia.

- El implante inyectable RADIESSE® (+) está acondicionado para el uso en un solo paciente. No re-esterilice. No lo utilice si el envase está abierto o dañado. No lo utilice si la tapa de la jeringa o émbolo no están en su lugar.
- Para ayudar a evitar la ruptura de la aguja, no intente enderezar una aguja doblada; deséchela y termine el procedimiento con una aguja de reemplazo.
- No vuelva a tapar las agujas. Volver a tapar la aguja con la mano es una práctica peligrosa y debe evitarse.
- Después de su uso, las jeringas y agujas del tratamiento pueden ser un riesgo biológico potencial. Manipule las jeringas y agujas adecuadamente y deséchelas conforme con las prácticas médicas aceptadas y los requerimientos locales, estatales y federales vigentes.
- Se debe tomar precaución al determinar la relación riesgo-beneficio para pacientes con metahemoglobinemia congénita con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y para pacientes que estén recibiendo un tratamiento concomitante con agentes inductores de la metahemoglobina.

PLIEGUES NASOLABIALES

A. EVENTOS ADVERSOS

I. ENSAYO CLINICO DE PRE-COMERCIALIZACION EN PLIEGUES NASOLABIALES TRATADOS CON RADIESSE® (SIN LIDOCAÍNA)

Las Tablas 1-4 contienen los eventos adversos de 117 pacientes en un estudio aleatorizado controlado en 4 sitios de investigación de Estados Unidos. En el estudio, se les administró a los pacientes el implante inyectable RADIESSE® en un lado de la cara y un implante dérmico de colágeno en el otro lado de la cara como Control. Los eventos adversos reportados en los diarios de los pacientes durante 14 días después del tratamiento se enlistan en las Tablas 1 y 2. Los eventos adversos reportados por médicos son aquellos que fueron reportados por los investigadores y los pacientes en cualquier momento fuera de los diarios de 2 semanas. Estos eventos adversos se presentan en las Tablas 3 y 4.

Tabla 1: EVENTOS ADVERSOS DE LOS DIARIOS DE LOS PACIENTES

Reporte a través de los diarios de los pacientes;
número de pacientes con al menos un evento adverso
Por tipo de evento adverso N = 117

TIPO DE EVENTO ADVERSO	RADIESSE® Total de síntomas reportados N (%)	CONTROL Total de síntomas reportados N (%)
Equimosis	74 (63,2)	50 (42,7)
Edema	81 (69,2)	62 (53,0)
Eritema	78 (66,7)	84 (71,8)
Granuloma	0 (0,0)	0 (0,0)
Nódulo	1 (0,9)	1 (0,9)
Dolor	33 (28,2)	26 (22,2)
Prurito	21 (18,0)	24 (20,5)
Otros*	35 (29,9)	26 (22,2)

* "Otros": eventos adversos, tanto para el implante inyectable RADIESSE® como para el control, que incluyen dolor, entumecimiento, irregularidad del contorno, sensibilidad e irritación. Ninguno de los reportes de irregularidad del contorno fue determinado por nódulos o granulomas.

Se reportaron 12 eventos adversos sistémicos en 9 pacientes. Ninguno de estos eventos adversos sistémicos se relacionaron con el implante inyectable RADIESSE® o con el control, e incluyeron una cirugía de emergencia de vesícula biliar; dolor de pecho; un implante de busto infectado y expuesto; gastroenteritis; fibromas uterinos; dolor de cabeza; ardor y entumecimiento de la lengua y los labios; ulceración de la lengua; y fatiga.

Tabla 2: **EVENTOS ADVERSOS DE LOS DIARIOS DE LOS PACIENTES**
Por tipo de evento adverso N = 117

TIPO DE EVENTO ADVERSO	RADIESSE® Total de síntomas reportados N (%)	CONTROL Total de síntomas reportados N (%)	RADIESSE® Número de días				CONTROL Número de días			
			1-3 N (%)	4-7 N (%)	8-14 N (%)	>14 N (%)	1-3 N (%)	4-7 N (%)	8-14 N (%)	>14 N (%)
Equimosis	91 (60,3)	60 (39,7)	16 (10,6)	37 (24,5)	33 (21,9)	5 (3,3)	15 (9,9)	29 (19,2)	12 (7,9)	4 (2,6)
Edema	104 (54,5)	87 (45,5)	34 (17,8)	43 (22,5)	17 (8,9)	10 (5,2)	34 (17,8)	39 (20,4)	10 (5,2)	4 (2,1)
Eritema	105 (45,1)	128 (54,9)	39 (16,7)	26 (11,2)	19 (8,2)	21 (9,0)	45 (19,3)	35 (15,0)	16 (6,9)	32 (13,7)
Granuloma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nódulos	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Dolor	40 (54,8)	33 (45,2)	22 (30,1)	13 (17,8)	4 (5,5)	1 (1,4)	20 (27,4)	10 (13,7)	2 (2,7)	1 (1,4)
Prurito	24 (47,1)	27 (52,9)	15 (29,4)	5 (9,8)	3 (5,9)	2 (2,0)	11 (21,6)	10 (19,6)	3 (5,9)	3 (5,9)
Otros*	52 (56,5)	40 (43,5)	15 (16,3)	7 (18,5)	8 (8,7)	12 (13,0)	8 (8,7)	10 (10,9)	11 (12,0)	11 (12,0)

* "Otros": eventos adversos, tanto para el implante inyectable RADIESSE® como para el control, que incluyen dolor, entumecimiento, irregularidad del contorno, sensibilidad e irritación. Ninguno de los reportes de irregularidad del contorno fue determinado por nódulos o granulomas.

Tabla 3: **EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR MÉDICOS**
Número de pacientes con al menos un evento adverso
Por tipo de evento adverso N = 117

TIPO DE EVENTO ADVERSO	RADIESSE® Total de síntomas reportados N (%)	CONTROL Total de síntomas reportados N (%)
Equimosis	0 (0,0)	2 (1,7)
Edema	5 (4,3)	4 (3,4)
Eritema	6 (5,1)	9 (7,7)
Granuloma	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstrucción de la aguja	1 (0,9)	0 (0,0)
Nódulo	0 (0,0)	2 (1,7)
Dolor	2 (1,7)	1 (0,9)
Prurito	1 (0,9)	2 (1,7)
Otros*	3 (2,6)	3 (2,6)

* "Otros": eventos adversos, tanto para el implante inyectable RADIESSE® como para el control, que incluyen dolor, entumecimiento, irregularidad del contorno, sensibilidad e irritación. Ninguno de los reportes de la irregularidad del contorno fue determinado por nódulos o granulomas.

Tabla 4: **EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR MÉDICOS**
Por tipo de evento adverso N = 117

TIPO DE EVENTO ADVERSO	RADIESSE® Total de síntomas reportados N (%)	CONTROL Total de síntomas reportados N (%)	RADIESSE® Número de días				CONTROL Número de días			
			1-3 N (%)	4-7 N (%)	8-14 N (%)	>14 N (%)	1-3 N (%)	4-7 N (%)	8-14 N (%)	>14 N (%)
Equimosis	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Edema	5 (41,7)	7 (58,3)	5 (41,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Eritema	9 (42,9)	12 (57,1)	4 (19,0)	2 (9,5)	2 (9,5)	1 (4,8)	2 (9,5)	3 (14,3)	4 (19,0)	3 (14,3)
Granuloma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstrucción de la aguja	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nódulo	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Dolor	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prurito	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)
Otros*	4 (50,0)	4 (50,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	2 (25,0)

* "Otros": eventos adversos tanto para el implante inyectable RADIESSE® como para el control, que incluyen dolor, entumecimiento, irregularidad del contorno, sensibilidad e irritación. Ninguno de los reportes de la irregularidad del contorno fue determinado por nódulos o granulomas.

II. ESTUDIO POST-APROBACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD A LARGO PLAZO EN PLIEGUES NASOLABIALESTRATADOS CON RADIESSE® (SIN LIDOCAÍNA)

Se realizó un estudio post-aprobación para 1) recolectar la información de seguridad a largo plazo del uso del implante inyectable RADIESSE®, administrado en los pliegues nasolabiales; y 2) evaluar el efecto de múltiples inyecciones. No hubo reportes de eventos adversos a largo plazo en este estudio post-aprobación. Los eventos adversos monitoreados en este estudio post-aprobación incluyen reacciones alérgicas, equimosis, edema, embolia, erosión, eritema, extrusión, granuloma, hematoma, infección, necrosis, obstrucción de la aguja, nódulos y dolor.

III. ESTUDIO POST-APROBACIÓN EN TIPOS DE PIEL DE TIPO IV A VI SEGÚN LA ESCALA FITZPATRICK EN PLIEGUES NASOLABIALES TRATADOS CON RADIESSE® (SIN LIDOCAÍNA)

Los eventos adversos de corto plazo reportados en tipos de piel IV a VI según la escala Fitzpatrick en el estudio de post-aprobación se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: **EVENTOS ADVERSOS**
N = 100

TIPO DE EVENTO ADVERSO	PACIENTES QUE REPORTAN SINTÓMAS N (%)
Cicatrices hipertróficas	0 (0,0)
Formación de queloides	0 (0,0)
Hipopigmentación	0 (0,0)
Hiperpigmentación en el labio superior	1 (1,0)
Hiperpigmentación (en otros)	0 (0,0)
Protuberancias	1 (1,0)
Equimosis	7 (7,0)
Eccema en la pierna	1 (1,0)
Edema	12 (12,0)
Eritema	16 (16,0)
Úlcera en el ojo	1 (1,0)
Leve sangrado en el sitio de la inyección	1 (1,0)
Obstrucción de la aguja	1 (1,0)
Sensibilidad	2 (2,0)
Infección del tracto urinario	1 (1,0)

IV. ENSAYO CLINICO POST-COMERCIALIZACION EN PLEGUES NASOLABIALES TRATADOS CON RADIESSE® (+) (RADIESSE® CON 0,3% LIDOCAÍNA)

Las Tablas 6 y 7 contienen los eventos adversos de 101 sujetos en un estudio controlado aleatorizado que se efectuó en 3 sitios de investigación canadienses. A los pacientes en el estudio se les aplicó el implante inyectable RADIESSE® (+) en un pliegue naso labial (tratamiento) e implante inyectable RADIESSE® en el otro pliegue nasolabial (Control). Los eventos adversos reportados durante el estudio fueron generalmente los esperados, de naturaleza leve y de corta duración. La mayoría de los eventos adversos se reportaron a través de los diarios de los sujetos.

La Tabla 6 resume el número de eventos adversos reportados en los diarios de los sujetos. Los eventos adversos reportados con más frecuencia fueron hinchazón y enrojecimiento. No hubo una diferencia significativa entre las tasas de eventos adversos de los pliegues nasolabiales tratados con el implante inyectable RADIESSE® (+) y los pliegues nasolabiales tratados con el implante inyectable RADIESSE®. Las obstrucciones de las agujas ocurrieron durante la inyección del implante inyectable RADIESSE® (+) en 3 sujetos (3/101; 3%). En todos los casos, la aguja se reemplazó y las inyecciones del implante inyectable RADIESSE® (+) se completaron sin secuelas adicionales.

No ocurrieron eventos de compromiso vascular durante las inyecciones del implante inyectable RADIESSE® (+). Durante las inyecciones del implante inyectable RADIESSE® ocurrieron dos (2/101; 2%) eventos de compromiso vascular, que necesitaron un tratamiento para solucionarlos.

Tabla 6: **EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS EN LOS DIARIOS DE LOS SUJETOS EN UN PERIODO DE ESTUDIO DE 4 SEMANAS**

N = 202 pliegues

Tipo de Evento *	N (%)	
	RADIESSE® (+) N = 101 pliegues	RADIESSE® N = 101 pliegues
Hematomas	44 (43,6%)	48 (47,5%)
Comezón	37 (36,6%)	34 (33,7%)
Dolor	48 (47,5%)	57 (56,4%)
Enrojecimiento	66 (65,3%)	71 (70,3%)
Hinchazón	90 (89,1%)	92 (91,1%)
Blanqueamiento	5 (5,0%)	8 (7,9%)

* "Otros": eventos adversos reportados por 19 sujetos tanto para el implante inyectable RADIESSE® como para el Control, que incluyen entumecimiento, sensibilidad, nódulos, protuberancias y malestar.

De los 13 eventos de blanqueamiento descritos en la Tabla 6, dos se asociaron con los eventos de compromiso vascular previamente descritos. Los 11 restantes no se determinaron como eventos de compromiso vascular.

La Tabla 7 resume los eventos adversos reportados por los investigadores. Al igual que en el reporte de los pacientes, la hinchazón y enrojecimiento fueron los eventos adversos reportados con más frecuencia.

Tabla 7: **EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR LOS INVESTIGADORES**

N = 101 Sujetos

Tipo de Evento *	N (%)	
	RADIESSE® (+)	RADIESSE®
Hematomas	20 (19,8%)	18 (17,8%)
Hinchazón	58 (57,4%)	55 (54,5%)
Erosión	0	1 (1,0%)**
Enrojecimiento	51 (50,5%)	50 (49,5%)
Infección	1 (1,0%)†	0
Obstrucción de la aguja	3 (3,0%)‡	0
Nódulos	0	0
Dolor	0	1 (1,0%)
Compromiso Vascular	0	1 (1,0%)

* "Otros": eventos adversos tanto para el implante inyectable RADIESSE® como para el control incluyen sensibilidad y sensación de hormigueo.

** Asociados con eventos de compromiso vascular.

† Infección de herpes simple sin relación con el estudio del dispositivo.

‡ Evaluación de un producto devuelto por un sujeto concluyó que la obstrucción de la aguja pudo haber sido resultado del enroscamiento incompleto de la aguja en la rosca de la punta luer de la jeringa de RADIESSE.

B. ESTUDIOS CLÍNICOS

I. ENSAYO CLÍNICO DE PRE-COMERCIALIZACIÓN EN PLIGUES NASOLABIALES TRATADOS CON RADIESSE® (SIN LIDOCAINA)

Diseño del Estudio

La seguridad y la eficacia del implante inyectable RADIESSE® para el tratamiento de los pliegues nasolabiales (PNL) se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico prospectivo aleatorizado. A los pacientes se les aplicó, de forma aleatorizada, el implante inyectable RADIESSE® en uno de los pliegues y un implante de colágeno comercialmente disponible en el pliegue contralateral.

Los pacientes calificaron para recibir hasta tres inyecciones durante la fase inicial del tratamiento (semana 0, semana 2 y semana 4). Después de 2 semanas de cada tratamiento, se determinó el nivel de corrección y, si la corrección fue menor que la óptima, el investigador trató nuevamente el pliegue nasolabial utilizando el mismo material de tratamiento que en el tratamiento inicial respectivamente. Se llevó a cabo un seguimiento de seguridad un mes después de cada inyección, y a los 3 y 6 meses después de la última inyección. Se realizaron evaluaciones de eficacia a los 3 y 6 meses después de la última inyección. Tres revisores ciegos evaluaron, en forma independiente, la severidad de los pliegues nasolabiales de los sujetos utilizando una escala de severidad de arrugas validada de 6 puntos.

Criterio de valoración del estudio

El criterio de valoración de la eficacia primaria del estudio consistió en la puntuación de la escala de medición de Lemperele (LRS) utilizada por los revisores ciegos para la severidad de las arrugas a los 3 meses del último retoque (en el cual se logró la corrección óptima). En esta evaluación, se determinaron las puntuaciones LRS, (utilizando esta escala validada de 6 puntos) mediante evaluaciones ciegas y fotográficas realizadas por 3 médicos certificados por consejo. El cambio en el LRS de 1 punto se consideró clínicamente significativo. Los criterios de valoración de la eficacia secundaria incluyeron la evaluación de la severidad de las arrugas por parte de los revisores ciegos 6 meses después del tratamiento y el volumen del material inyectado.

Población de estudio

Se trató aleatoriamente a un total de 117 sujetos (31-76 años). 115 (98,3%) concluyeron la evaluación de la eficacia primaria de 3 meses y 113 (96,6%) concluyeron la visita de seguimiento de los 6 meses. La composición demográfica de la población de estudio se presenta en la Tabla 8, la cual muestra que el estudio incluyó una población predominantemente femenina, caucásica y no fumadora.

Tabla 8: **DEMOGRAFÍA DE LOS PACIENTES**
N = 117

EDAD (AÑOS)	
Promedio	54,7
Desviación Estándar	8,9
Mínimo	31,0
Máximo	76,0
GÉNERO	
Mujeres	105 (89,7%)
Hombres	12 (10,3%)
RAZA	
Indoamericanos	0 (0,0%)
Asiáticos	0 (0,0%)
Negros	2 (1,7%)
Caucásicos	102 (87,2%)
Hispanos	11 (9,4%)
Otros	2 (1,7%)
HISTORIAL TABAQUISMO	
Dejó de fumar	26 (22,2%)
Nunca ha fumado	83 (70,0%)
Fumador	8 (6,8%)

Material de tratamiento aplicado

Los volúmenes inyectados durante la fase inicial de tratamiento se detallan en la Tabla 9. El promedio total de volumen del implante inyectable RADIESSE® fue de 1,2 ml y 2,4 ml para el control.

Tabla 9: **VOLUMEN TOTAL DE MATERIAL INYECTADO (ml)**
N = 117

	RADIESSE®	CONTROL
Promedio	1,2	2,4
Media	1,1	2,2
Desviación Estándar	0,5	0,9
Mínimo	0,3	0,8
Máximo	2,7	4,7

Resultados de la eficacia

La Tabla 10 contiene el promedio de LRS en el inicio, a los 3 meses y a los 6 meses para los pliegues nasolabiales tratados con el implante inyectable RADIESSE®, para los pliegues nasolabiales tratados con el Control con la diferencia entre los promedios. La puntuación inicial para el implante inyectable RADIESSE® y los grupos de control no fue estadísticamente diferente.

Tabla 10: COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE LA PUNTUACIÓN LRS* PARA EL IMPLANTE INYECTABLE RADIESSE® Y EL CONTROL

	RADIESSE®	CONTROL	DIFERENCIA
Inicio	3,4	3,4	0,0
3 Meses	1,9	3,5	1,6
6 Meses	2,1	3,4	1,3

* Escala de puntuación: 0 = sin arruga; 1 = arruga poco perceptible; 2 = arruga de poca profundidad; 3 = arruga de profundidad moderada; 4 = arruga profunda con bordes bien definidos; 5 = arruga muy profunda con pliegue redundante.

Criterio de valoración de la eficacia primaria

El criterio de evaluación de la eficacia primaria consistió en utilizar el promedio de la puntuación LRS para evaluar si el implante inyectable RADIESSE® no fue inferior al control para la corrección de los pliegues nasolabiales 3 meses después del tratamiento final. A los 3 meses, 84,6% de los pliegues nasolabiales tratados con el implante inyectable RADIESSE® tuvieron una puntuación superior a la del Control por lo menos de 1 punto, 12,8% tuvieron una puntuación igual a la del control y 2,6% tuvieron una puntuación inferior a la del Control por lo menos de 1 punto. El implante inyectable RADIESSE® cumplió con el criterio estadístico de no inferioridad con respecto al control a los 3 meses ($p < 0,0001$); sin embargo, el control obtuvo una puntuación de no eficacia a los 3 meses.

Criterio de valoración de la eficacia secundaria

El análisis de superioridad secundario predeterminado a los 6 meses requirió un promedio de 1 punto de LRS de diferencia entre las mejorías del pliegue nasolabial tratado con el implante inyectable RADIESSE® en comparación con la mejoría del pliegue nasolabial tratado con el Control y que, en al menos el 50% de los pacientes, el pliegue nasolabial tratado con el implante inyectable RADIESSE® sea superior al pliegue nasolabial tratado con el Control. A los 6 meses de alcanzarse una corrección óptima, 78,6% de los pliegues nasolabiales tratados con el implante inyectable RADIESSE® tuvieron una puntuación superior que la de los pliegues tratados con el Control de por lo menos 1 punto, 16,2% fueron tuvieron una puntuación igual a la del Control y el 5,1% tuvieron una puntuación inferior a la del Control por lo menos de 1 punto. El promedio de LRS para los pliegues nasolabiales tratados con el implante inyectable RADIESSE® demostró superioridad al compararse con el promedio de LRS para los pliegues nasolabiales tratados con el Control a los 6 meses ($p < 0,0001$).

II. ESTUDIO POST- APROBACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD A LARGO PLAZO EN PLEGUES NASOLABIALES TRATADOS CON RADIESSE® (SIN LIDOCAÍNA)

Objetivo del estudio

Se realizó un estudio de post-aprobación para 1) recolectar información de seguridad a largo plazo de uso del implante inyectable RADIESSE® en los pliegues nasolabiales y 2) para evaluar el efecto de múltiples inyecciones.

Diseño del estudio

El implante inyectable RADIESSE® se evaluó en un estudio prospectivo, abierto y multicéntrico de los pacientes cuyos pliegues nasolabiales se corrigieron con el implante inyectable RADIESSE®. 102 sujetos (obtenidos de los 117 pacientes que participaron en el ensayo clínico pre-comercialización) acordaron participar en el estudio de post-aprobación. Se les solicitó a los pacientes regresar para nuevas visitas después de un mínimo de 2 años y después en un mínimo de 3 años después de su inyección inicial. Al inicio del estudio de post-comercialización, 8 pacientes tenían casi ya 3 años desde su inyección inicial; por lo tanto, requirieron solo una visita. 102 pacientes fueron evaluados en un mínimo de 2 años después de la inyección final y 99 fueron evaluados en un mínimo de 3 años después de la inyección inicial. 3 pacientes perdieron el seguimiento.

Población de estudio

La cohorte de pacientes en este estudio de post-aprobación fue la continuación del seguimiento de la cohorte del estudio de pre-comercialización. La demografía de los pacientes se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11: **DEMOGRAFÍA DE LOS PACIENTES**
N = 102

EDAD (AÑOS)	
Promedio	55,1
Desviación Estándar	8,8
Mínimo	31,0
Máximo	76,0
GÉNERO	
Femenino	94 (92,2%)
Masculino	8 (7,8%)
RAZA	
Indoamericanos	1 (1,0%)
Asiáticos	0 (0,0%)
Negros	1 (1,0%)
Caucásicos	87 (85,3%)
Hispanos	11 (10,8%)
Otro	2 (2,0%)
HISTORIAL DE TABAQUISMO	
Dejó de fumar	23 (22,6%)
Nunca ha fumado	73 (71,6%)
Fumador	6 (5,9%)

El criterio de inclusión del estudio fue haber participado en el ensayo clínico de pre-comercialización (Sección 1: ESTUDIOS CLINICOS en pliegues nasolabiales) y firmar el consentimiento informado para la participación en el estudio de post-aprobación. No hubo criterios de exclusión adicionales.

Criterios de valoración del estudio

Recolectar información de seguridad a largo plazo del implante inyectable RADIESSE® administrado en los pliegues nasolabiales en un mínimo de 2 y 3 años después de la inyección inicial, y evaluar el efecto de múltiples inyecciones.

Resultados del estudio

102 pacientes en estudio y 204 pliegues recibieron un promedio de 3,7 y 1,8 inyecciones del implante inyectable RADIESSE®, respectivamente, dentro del periodo de tiempo que abarca desde el estudio de pre-comercialización hasta la última visita del estudio de post-aprobación. 100% de los pacientes y 98% de los pliegues recibieron tratamiento con el implante inyectable RADIESSE® durante el mismo periodo de tiempo. Solo el 11% de los pacientes recibió inyecciones del implante inyectable RADIESSE® únicamente durante el periodo del estudio de post-aprobación, 15% de los pacientes recibió inyecciones de toxina botulínica y el 9% de los pacientes recibió otros rellenos dérmicos faciales diferentes del implante inyectable RADIESSE® en los pliegues nasolabiales.

Con respecto a la seguridad a largo plazo del implante inyectable RADIESSE®, no hubo reportes de eventos adversos a largo plazo en este estudio de post-aprobación. Los eventos adversos monitoreados en este estudio de post-aprobación incluyeron: reacción alérgica, equimosis, edema, embolia, erosión, eritema, extrusión, granuloma, hematoma, infección, necrosis, obstrucción de la aguja, nódulos y dolor. Estos resultados demuestran la seguridad a largo plazo y la eficacia del implante inyectable RADIESSE® hasta por 3 años después de la fecha de la primera inyección.

Limitantes del estudio

El implante inyectable RADIESSE® se estudió en un número limitado de pacientes, predominantemente mujeres. La seguridad del implante inyectable RADIESSE® no se estudió después de la corrección de los pliegues nasolabiales por más de 3 años.

III. ESTUDIO POST-APROBACIÓN EN TIPOS DE PIEL IV A VI SEGÚN LA ESCALA FITZPATRICK EN PLEGUER NASOLABIALES TRATADOS CON RADIESSE® SIN LIDOCAÍNA)

Objetivo del estudio

Un estudio post-aprobación se realizó para evaluar la seguridad del implante inyectable RADIESSE® después de la corrección de los pliegues nasolabiales en pacientes con tipos de piel IV a VI según la escala Fitzpatrick, específicamente, para evaluar la probabilidad de cicatrización hipertrófica, la formación de queloides y el surgimiento de híper o hipopigmentación.

Diseño del estudio

La seguridad del implante inyectable RADIESSE® se evaluó en un estudio prospectivo, abierto y multicéntrico en 100 pacientes con tipos de piel IV, V o VI según la escala Fitzpatrick, cuyos pliegues nasolabiales se corrigieron con inyecciones subdérmicas del implante inyectable RADIESSE®.

Población de estudio

La demografía de los pacientes se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12: **DEMOGRAFÍA DE LOS PACIENTES**
N = 100

EDAD (AÑOS)	
Promedio	52
Desviación Estándar	11,1
Mínima	25
Máxima	78
GÉNERO	
Masculino	6 (6,0%)
Femenino	94 (94,0%)
RAZA	
Caucásicos	0 (0,0%)
Negros	85 (85,0%)
Hispanos	12 (12,0%)
Asiáticos	2 (2,0%)
Otros	1 (1,0%)
TIPO DE PIEL SEGÚN LA ESCALA FITZPATRICK	
IV	24 (24,0%)
V	35 (35,0%)
VI	41 (41,0%)
VOLUMEN DE LA INYECCIÓN (ml)	
Promedio	1,24
Desviación Estándar	0,397
Mínimo	0,6
Máximo	2,8

Los criterios de inclusión de este estudio de post-aprobación fue que los pacientes tuvieran al menos 18 años de edad, tuvieran tipos de piel IV, V o VI según la escala Fitzpatrick, y entendieran y aceptaran el compromiso de no recibir ningún procedimiento o tratamientos en los pliegues nasolabiales por 6 meses.

El criterio de exclusión de este estudio de post-aprobación fue que los pacientes tuvieran un historial de híper o hipopigmentación en los pliegues nasolabiales, la formación queloides o cicatrización hipertrófica; tuvieran trastornos hematológicos conocidos o recibieran terapias con medicamentos que pudieran incrementar el riesgo de sangrado; tuvieran pliegues nasolabiales muy severos para corregirse en una sola sesión de tratamiento; hayan recibido cualquier inyección de relleno dérmico u otro tipo de inyecciones; tuvieran injertos o cirugías en cualquiera de los pliegues nasolabiales; estuvieran embarazadas; estuvieran en periodo de lactancia; o no utilizaran un método anticonceptivo adecuado.

Criterios de valoración

La probabilidad de cicatrización hipertrófica, formación queloides e híper o hipopigmentación se evaluó durante 6 meses a partir del inicio del tratamiento con el implante inyectable RADIESSE® en los pliegues nasolabiales.

Duración del seguimiento y evaluaciones

Se dio seguimiento a los pacientes durante 6 meses de tratamiento con el implante inyectable RADIESSE® (visitas de inyección). A los 90 ± 30 días a partir de la visita de inyección, los pacientes regresaron para una evaluación de seguridad de los pliegues nasolabiales (visita de los 3 meses). A los 180 ± 30 días a partir de la inyección inicial, los pacientes regresaron para una evaluación de la seguridad de sus pliegues nasolabiales (visita de los 6 meses).

Responsabilidad del sujeto

Se incluyeron y evaluaron 100 pacientes en el estudio de post-aprobación durante la visita de los 3 meses (100% de la tasa de seguimiento). 98 pacientes se evaluaron en la visita de los 6 meses (98% de la tasa de seguimiento). Se perdió el seguimiento a 2 de los pacientes.

Resultados del estudio

A los 3 meses, se evaluó el 100% de los pacientes y no hubo informes de cicatrización hipertrófica, formación de queloides, hiperpigmentación o hipopigmentación en el sitio de inyección. A los 6 meses, se evaluó al 98% de los pacientes. Se perdió el seguimiento a 2 de los pacientes. De los 98 pacientes evaluados, no se reportó aparición de cicatrices hipertróficas, formación de queloides, híper o hipopigmentación en el sitio de inyección. Un paciente reportó eritema en la parte superior del pliegue nasolabial izquierdo, que fue tratado con hidrocortisona y duró 111 días. Otro paciente experimentó hiperpigmentación leve en el labio superior, que duró 159 días. No se requirió tratamiento.

El uso del implante inyectable RADIESSE® no causó cicatrización hipertrófica, formación de queloides, híper o hipopigmentación en el sitio de inyección en personas con tipos de piel IV, V y VI según la escala Fitzpatrick en este estudio durante todo el periodo de seguimiento de 6 meses.

Limitantes del estudio

El implante inyectable RADIESSE® se estudió en un número limitado de pacientes, predominantemente mujeres. No se ha estudiado la probabilidad de formación de queloides, cicatrices hipertróficas e híper o hiperpigmentación después del uso del implante inyectable RADIESSE® para la corrección de los pliegues nasolabiales en pacientes con tipo de piel IV, V y VI según la escala Fitzpatrick más allá de 6 meses.

IV. ENSAYO CLÍNICO DE PRE-COMERCIALIZACIÓN EN PLIEGUES NASOLABIALES TRATADOS CON RADIESSE® (+) (RADIESSE CON 0,3% DE LIDOCAÍNA)

Diseño de estudio

La seguridad y eficacia del implante inyectable RADIESSE® (+) para el tratamiento de pliegues nasolabiales (PNL) se evaluó en un estudio clínico multicéntrico, prospectivo y aleatorizado. El objetivo primario del estudio fue evaluar el control del dolor cuando se utiliza RADIESSE® con lidocaína para el tratamiento de pliegues nasolabiales.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir el implante inyectable RADIESSE® (+) en un solo pliegue y el implante inyectable RADIESSE comercialmente disponible (Control) en el pliegue contralateral.

Se realizaron evaluaciones de la eficacia a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la inyección; y 1, 2 y 4 semanas después de la inyección. En las semanas 1, 2 y 4, los sujetos volvieron para una evaluación del dolor utilizando la escala visual analógica (EVA) de 10 cm y para una evaluación de seguridad por parte del médico evaluador ciego. Los resultados estéticos fueron evaluados por el investigador evaluador ciego utilizando la escala del pliegue nasolabial validada por Merz y la Escala Global de Mejora Estética (GAIS).

Criterios de valoración

El criterio de valoración de la eficacia principal del estudio fue evaluar si había una reducción estadísticamente significativa del dolor en el pliegue nasolabial inyectado con el implante inyectable RADIESSE® (+) en comparación con el pliegue nasolabial inyectado con el implante inyectable RADIESSE® inmediatamente después del tratamiento, usando la escala visual analógica (EVA).

Hubo cinco criterios de valoración de eficacia secundaria que (1) evaluaron si la diferencia de dolor en el pliegue nasolabial al momento de inyectar el implante inyectable RADIESSE® (+) en comparación con el implante inyectable RADIESSE® (sin lidocaína) fue clínicamente significativa inmediatamente después del tratamiento (definido como una reducción mínima de 2,0 cm en la escala EVA); (2) evaluaron el dolor en el pliegue nasolabial tratado con RADIESSE® (+) en comparación con el dolor evaluado en el pliegue nasolabial tratado con RADIESSE® a los 15, 30, 45 y 60 minutos, y a las 1, 2 y 4 semanas del tratamiento utilizando la escala EVA; (3) evaluaron, a través de un investigador evaluador ciego, la eficacia estética a las 1, 2 y 4 semanas después del tratamiento del pliegue nasolabial utilizando la escala del pliegue nasolabial validada por Merz y la Escala Global de Mejora Estética (GAIS); (4) se evaluó la preferencia del sujeto con respecto al dolor 60 minutos después del tratamiento; y (5) se evaluó la preferencia de sujeto con respecto al resultado estético a las 1, 2 y 4 semanas después de la corrección del pliegue nasolabial.

Población del estudio

La Tabla 13 presenta los datos demográficos de los sujetos, los cuales muestran que la mayoría de los sujetos eran mujeres caucásicas. 18% de los sujetos inscritos fueron distribuidos equitativamente de acuerdo con los tipos de piel I, V y VI según la escala Fitzpatrick.

Tabla 13: DEMOGRAFÍA DE LOS SUJETOS
N = 102 sujetos

EDAD (AÑOS)	
Promedio	48,85
(DS, Rango)	(9,43, 30 - 77)
GÉNERO – N (%)	
Femenino	87 (85,3%)
Masculino	15 (14,7%)
RAZA – N (%)	
Caucásicos	88 (86,3%)
Afroamericanos	8 (7,8%)
Hispanos	2 (2,0%)
Asiáticos	1 (1,0%)
Otros	3 (2,9%)
TIPO DE PIEL SEGÚN FITZPATRICK – N (%)	
I	6 (5,9%)
II	19 (18,6%)
III	59 (57,8%)
IV	8 (7,8%)
V	5 (4,9%)
VI	5 (4,9%)

Material de tratamiento distribuido

El volumen de relleno inyectado en cada pliegue se detalla en la Tabla 14 en donde se muestra que el volumen inyectado de los dos productos fue casi idéntico.

Tabla 14: **VOLUMEN INYECTADO (CC)**
N = 202 pliegues

	N (%)	
	RADIESSE® (+) N = 101 pliegues	RADIESSE® N = 101 pliegues
Promedio (cc)	0,84	0,83
(DS, Rango)	(0,32; 0,2 -1,5)	(0,34; 0,25 -1,8)

Resultados de la eficacia

Criterio de valoración de la eficacia primaria

La diferencia de la puntuación de la escala visual analógica (EVA) entre los 2 grupos mostró una diferencia estadísticamente significativa de la reducción del dolor con RADIESSE® (+) en comparación con RADIESSE® (valor $p < 0,0001$).

Criterio de valoración de la eficacia secundaria

El primero de los 5 criterios de valoración de la eficacia secundaria fue evaluar si la diferencia de dolor en el pliegue nasolabial tratado con RADIESSE® (+) en comparación con el pliegue nasolabial tratado con RADIESSE® fue clínicamente significativa después del tratamiento (definido como una reducción de un mínimo de 2,0 cm en la EVA). Este análisis mostró que en 91 de los 101 sujetos las puntuaciones de la EVA fueron $>2,0$ cm más bajas para RADIESSE® (+) en comparación con RADIESSE® en un sujeto determinado, lo que demostró una reducción clínicamente significativa del dolor que fue estadísticamente significativa (valor $p > 0,0001$).

El segundo criterio de valoración de la eficacia secundaria fue evaluar el dolor en el pliegue nasolabial inyectado con RADIESSE® (+) comparado con el pliegue nasolabial inyectado con RADIESSE® a los 15, 30, 45 y 60 minutos, y a las 1, 2 y 4 semanas del tratamiento utilizando la EVA. Este análisis mostró que para todos esos periodos de tiempo hubo una diferencia estadísticamente significativa en el dolor con RADIESSE® (+) en comparación con RADIESSE®.

El tercer criterio de valoración de la eficacia secundaria fue evaluar la mejoría estética en la escala GAIS y en la escala de pliegues nasolabiales de Merz a las 1, 2 y 4 semanas posteriores al tratamiento a través de los investigadores evaluadores ciegos. La gran mayoría de los sujetos mejoraron de acuerdo a la escala GAIS y no hubo diferencia estadística entre RADIESSE® (+) y RADIESSE® de acuerdo con la escala de pliegues nasolabiales de Merz. Las puntuaciones de RADIESSE® (+) y RADIESSE® en la escala de pliegues nasolabiales de Merz mejoraron a partir de la condición inicial. Estos resultados fueron los mismos a lo largo de todos los periodos de tiempo.

El cuarto criterio de valoración de la eficacia secundaria fue evaluar la preferencia al dolor del sujeto en el tiempo cero. Esta información mostró que los 98 sujetos (97%) indicaron que uno de los tratamientos fue menos doloroso con respecto al otro y 87 sujetos (88%) determinaron que la diferencia del nivel de dolor fue significativamente suficiente para influenciar su preferencia por un relleno dérmico o por el otro. De los 87 sujetos que indicaron que la diferencia de los niveles de dolor influenciaría la preferencia del tratamiento, 86/87 tuvieron bajas puntuaciones de la EVA con la administración de RADIESSE® (+).

El quinto criterio de evaluación de la eficacia secundaria para los sujetos del estudio fue evaluar la preferencia con respecto al resultado estético a las 1, 2 y 4 semanas de la corrección del pliegue nasolabial. Menos de la mitad de los sujetos indicaron que uno de los pliegues nasolabiales lucía mejor en cualquiera de estos periodos de tiempo luego del tratamiento. De estos, solo la mitad indicaron que la preferencia estética fue suficientemente significativa para elegir un tratamiento sobre el otro.

OTRA EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA A CORTO Y LARGO PLAZO PARA RADIESSE® (SIN LIDOCAÍNA)

El implante inyectable RADIESSE® (+) contiene partículas de hidroxipatita de calcio (25 a 45 micrones) que son radiopacas. Se llevó a cabo un estudio radiográfico para evaluar el aspecto radiográfico del implante inyectable RADIESSE® en pacientes con un seguimiento a corto y largo plazo después de la inyección para la lipotrofia facial asociada al VIH y para el tratamiento de pliegues nasolabiales. La evaluación radiográfica consistió en una radiografía simple estándar y una tomografía computarizada. Los rayos-x y la tomografía computarizada fueron evaluados en ciego por 2 radiólogos con licencia. La inclusión de estos pacientes permitió evaluar a los pacientes inmediatamente después de la inyección inicial y, al menos, 12 meses después de la inyección inicial, y a pacientes con diversos volúmenes implantados.

Un total de 58 pacientes en 3 grupos se incluyeron en el estudio. Ambos evaluadores determinaron que el implante inyectable RADIESSE® es visible en las radiografías de rayos-x; sin embargo, la interpretación de los rayos-x no fue concluyente para la presencia del implante, cuando en realidad éste estaba presente. Esto se podría deber al hecho que el volumen del implante inyectable RADIESSE® en algunos pacientes fue pequeño y la sensibilidad de la imagen de rayos-x podría no ser suficiente para detectar volúmenes pequeños de implante. El implante inyectable RADIESSE® fue más visible en la tomografía computarizada en comparación con los rayos-x, y los resultados de la tomografía computarizada se interpretaron de manera más consistente entre los evaluadores. El implante inyectable RADIESSE® se observó con mayor facilidad al momento de tomar la imagen inmediatamente después de la inyección y también se observó al momento de tomar la imagen varios meses después de la inyección (mínimo de 12 meses). Como es de esperarse, los resultados de la tomografía computarizada proporcionaron una capacidad de imagen superior en comparación con los rayos-x al visualizar el implante inyectable RADIESSE® (sin lidocaína).

VIGILANCIA DE POST-COMERCIALIZACIÓN

Los siguientes eventos adversos se identificaron durante la post-aprobación del uso de RADIESSE. Debido a que estos son reportados voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con RADIESSE. Estos eventos se eligieron para su inclusión debido a la combinación de su severidad, frecuencia de reporte, o conexión causal potencial con RADIESSE: infección, celulitis, impétigo, pérdida del efecto, desplazamiento/migración de producto, reacción alérgica, anafilaxis, urticaria, erupción, prurito, angiodema, inflamación, necrosis, granuloma, nódulos, induración, eritema, decoloración de la piel, pústulas, palidez de la piel, pérdida del cabello, parestesia, ptosis, dolor, dolor de cabeza, hinchazón, asimetría, abscesos, infección herpética (lo que incluye herpes simple y herpes zoster), hematoma, blanqueamiento, ampulas, mareo, festones, síntomas parecidos a la gripa, síndrome de Guillain-Barré, taquipnea, reacción isquémica, hiperplasia linfóide, náuseas, pericarditis, cicatrices, sensibilidad al frío, oclusión/obstrucción vascular, compromiso vascular, isquemia ocular, diplopía, alteración visual/ceguera, parálisis del músculo facial, parálisis de Bell.

Las siguientes intervenciones han sido reportadas: antibióticos, antiinflamatorios, corticoesteroides, antihistamínicos, analgésicos, masajes, compresas calientes, escisiones, drenajes, y cirugías. Esta información no constituye y no está destinada para ser una advertencia médica, una recomendación en cómo tratar un evento adverso o una lista exhaustiva de posibles intervenciones. Los médicos deben evaluar cada caso de forma individual e independientemente determinar, basados en su experiencia profesional, cuáles son los tratamientos adecuados, si los hubiera, para sus pacientes.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Antes del tratamiento, se deberá evaluar la idoneidad del paciente para el tratamiento y la necesidad del paciente para el alivio del dolor. Los resultados del tratamiento con el implante inyectable RADIESSE® (+) pueden variar entre los pacientes. En algunos casos, se pueden necesitar tratamientos adicionales dependiendo del tamaño del defecto y las necesidades del paciente.

INSTRUCCIONES DE USO

Generales

Para el procedimiento de inyección percutánea se requiere lo siguiente:

- Jeringa(s) de implante inyectable RADIESSE® (+).
 - Aguja(s) de 25 gauge D.E.- 27 gauge D.I. con adaptador luer-lock.
1. Prepare al paciente para la inyección percutánea utilizando los métodos convencionales. El sitio de inyección del tratamiento deberá marcarse y prepararse con un antiséptico adecuado.
 2. Prepare la(s) jeringa(s) del implante inyectable RADIESSE® (+) y la(s) aguja(s) antes de la inyección percutánea. Se deberá utilizar una nueva aguja de inyección para cada jeringa, o la misma aguja de inyección puede conectarse a cada nueva jeringa.
 3. Saque el sobre de aluminio de la caja de cartón. Abra el sobre de aluminio tirando de los cortes del sobre (marcados con 1 y 2) y saque la jeringa del sobre de aluminio. *Hay una pequeña cantidad de humedad normalmente presente dentro del sobre de aluminio por motivos de esterilización; esto no es un indicativo de un defecto en el producto.*
 4. Desprenda o destape el empaque de la aguja para exponer el pabellón de la aguja. Para utilizar agujas diferentes a la(s) proporcionada(s) en este empaque, siga las instrucciones de uso proporcionadas con la aguja(s).
 5. Retire la tapa luer del extremo distal de la jeringa previo a colocar la aguja. La jeringa del implante inyectable RADIESSE® (+) puede, entonces, enroscarse en el adaptador luer lock de la aguja. Tenga cuidado de no contaminar la aguja. Deseche el empaque de la aguja. **La aguja debe apretarse firmemente en la jeringa y purgarse con el implante inyectable RADIESSE® (+).** Si hay exceso de implante en la superficie de la conexión luer lock deberá limpiarse con una gasa estéril. Lentamente empuje el émbolo de la jeringa hasta que el implante inyectable RADIESSE® (+) sea expulsado al final de la aguja. Si se observa una fuga en la conexión luer lock, puede ser necesario apretar la aguja, o quitar la aguja y limpiar la superficie de la conexión luer lock o, en casos extremos, reemplazar tanto la jeringa como la aguja.
 6. Localice el sitio inicial para el implante. Puede ser difícil o imposible tratar el tejido cicatricial o cartilago. Evite, en lo posible, pasar la aguja a través de estos tipos de tejido al momento de insertar la aguja de inyección.
 7. La cantidad inyectada variará dependiendo del sitio y del grado de restauración o de aumento deseados. El implante inyectable RADIESSE® (+) debe inyectarse por vía subcutánea.
 8. Use un factor de corrección 1:1. No es necesaria la sobrecorrección.
 9. Inserte la aguja con el bisel hacia abajo aproximadamente a un ángulo de 30° de la piel. La aguja debe deslizarse bajo la dermis hasta el punto donde desee comenzar la inyección. Este debe ser fácilmente palpable con la mano no dominante.
 10. Si encuentra resistencia significativa al momento de empujar el émbolo, deberá mover ligeramente la aguja de inyección para permitir colocar el material más fácilmente o puede ser necesario cambiar la aguja de inyección. Las obstrucciones de la aguja son más probables cuando se utilizan agujas con un diámetro interno menor a un calibre de 27 gauges.
 11. Inserte la aguja dentro del tejido subcutáneo en el sitio inicial. Cuidadosamente, empuje el émbolo de la jeringa del implante inyectable RADIESSE® (+) para iniciar la inyección y lentamente inyecte el material de implante en hilos lineales mientras retira la aguja. Continúe colocando líneas adicionales de material hasta que se alcance el nivel de corrección.
 12. Aplique presión al émbolo de la jeringa en forma lenta y constante para inyectar el implante mientras va retirando la aguja. El material de implante debe estar completamente rodeado de tejido blando sin dejar depósitos globulares. Se puede masajear el área inyectada según sea necesario para lograr una distribución uniforme del implante.
 13. Use una sola vez y deseche el producto de acuerdo con las normas de seguridad locales.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Consulte la guía de información al paciente del implante inyectable RADIESSE® (+).

ALMACENAMIENTO

El implante inyectable RADIESSE® (+) debe almacenarse a temperatura ambiente entre 15 °C y 32 °C (59 °F y 90 °F). La fecha de expiración, cuando está almacenado en estas temperaturas, es de 2 años a partir de la fecha de fabricación. No utilizar si la fecha de expiración se ha superado.

DESCARTE

Las jeringas y agujas de inyección utilizadas y parcialmente utilizadas pueden ser un riesgo biológico y deben ser manejadas y desechadas de acuerdo con las prácticas médicas del establecimiento y con las regulaciones locales, estatales o federales.

GARANTÍA

Merz North America, Inc. garantiza que se ha procedido con cuidado razonable en el diseño y la fabricación de este producto.

ESTA GARANTÍA REEMPLAZA Y EXCLUYE A CUALQUIER OTRA GARANTÍA NO EXPRESAMENTE ESTABLECIDA EN ESTE DOCUMENTO, YA SEA EXPRESA O IMPLÍCITA POR VIGENCIA DE LA LEY, LO QUE INCLUYE, ENTRE OTRAS, CUALQUIER GARANTÍA IMPLÍCITA DE COMERCIALIZACIÓN O APTITUD PARA SU PROPÓSITO EN PARTICULAR.

La manipulación y el almacenamiento de este producto, así como los factores relacionados al paciente, el diagnóstico, el tratamiento, los procedimientos quirúrgicos y otras cuestiones que estén más allá del control de Merz North America Inc., afectan directamente al producto y los resultados obtenidos con el uso. De acuerdo con esta garantía, la obligación de Merz North America, Inc. está limitada al reemplazo de este producto y Merz North America, Inc., no será responsable por ninguna pérdida, daño o gasto incidental o resultante directa o indirectamente derivados del uso de este producto. Merz North America, Inc., no asume ni autoriza a ninguna persona a asumir por Merz North America, Inc., ninguna otra obligación o responsabilidad adicional relacionada con este producto.

Nombre y dirección del fabricante

Merz North America, Inc.
4133 Courtney St., Suite 10
Franksville, Wisconsin 53126

Información exclusiva para Argentina:

Importador:

MERZ ARGENTINA S.A.
Domicilio legal: Sucre 2437 piso 4, oficina C, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Depósito: El Caldén S/N, Zona Franca, General Pico, Provincia de La Pampa, Argentina.
Dirección Técnica: Gustavo García - MN 12.485

Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-2285-04

Copyright © 2017 Merz North America, Inc. Todos los derechos reservados. Merz Aesthetics es una marca registrada de Merz Pharma GmbH & Co. KgaA. RADIESSE es una marca registrada de Merz North America, Inc.

