

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal deoxycholic acid, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Twettag rieżami komprensiv tal-Baži ta' *Data* tal-Provi Kliniċi rigward l-avvenimenti ta' ffurmar ta' ċikatriċi abbaži ta' *data* kumulattiva miġbura mis-16-il studju ta' intervent ATX-101 mitmuma. Instabu ħdax-il każ mill-Provi kliniċi (10 każijiet fil-grupp tat-trattament u każ wiehed fil-grupp tal-plaċebo). Fi tlieta minnhom, l-individwi esperjenzaw Ċikatriċi, f'żewġ każijiet kienu rrapportati Ċikatriċi fis-sit tal-injezzjoni, ħames individwi esperjenzaw Fibrozi fis-sit tal-injezzjoni u individwu wiehed irrapporta Skorċa fis-sit tal-injezzjoni. Fit-tliet każijiet fejn l-avvenimenti ta' Ċikatriċi u ta' Ċikatriċi fis-sit tal-injezzjoni kienu kkunsidrati li huma relatati mal-medicina tal-istudju, l-individwi preċedentement esperjenzaw Ulċera fis-sit tal-injezzjoni.

Ir-riżultati minn tfittxija kumulattiva tal-Baži ta' *Data* tas-Sigurtà Globali ta' Allergan sabu 43 każ indikattiv ta' avvenimenti ta' ffurmar ta' ċikatriċi, li minnhom il-maġġoranza tal-PTs irrapportati (l-oghla 5) kienu: Ċikatriċi fis-sit tal-injezzjoni (11-il każ), Ċikatriċi (7 każijiet), Skorċa fis-sit tal-injezzjoni (6 każijiet), Marka bħal ta' inciżjoni (4 każijiet) u Atrofija fis-sit tal-injezzjoni (3 każijiet). Fi 11-il każ l-iffurmar ta' ċikatriċi fil-ġilda żviluppa wara Ulċerazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Nekrozi/Nekrozi tat-tessut artab jew, f'każ wiehed, Ferita fil-ġilda. L-assoċjazzjoni bejn żbalji fl-għoti tal-medicina u ċikatriċi fis-sit tal-injezzjoni kienet evalwat fi 8 każijiet. Tliet każijiet ma rrapportawx avvenimenti rilevanti għall-valutazzjoni tas-sinjali taċ-ċikatriċi u ma ġewx inklużi fl-analiżi tad-*data*.

Instabu żewġ artikli fil-letteratura li rrapportaw iffurmar ta' ċikatriċi fis-sit tal-injezzjoni. F'artiklu wiehed (Ramirez et al. 2019), huma pprezentati żewġ każijiet, fejn sehħew avvenimenti avversi permanenti wara injezzjoni ta' DCA, inkluż eskara, ċikatriċi ipertrofika u ċikatriċi mdaħħlin 'il ġewwa fil-ġilda b'mod permanenti. Wiehed mill-pazjenti żviluppa "ferita u eskara" jiem wara l-injezzjoni. F'pazjent ieħor, xahar wara t-tieni sessjoni tat-trattament, ġew innotati diversi ċikatriċi mdaħħlin 'il ġewwa fil-ġilda fuq l-għonq anterjuri tal-pazjent, li kienu jidhru l-aktar meta għonq il-pazjent kien imġebbed ħafna, li kienu jikkorrispondu għas-siti tal-injezzjoni ta' DCA. F'artiklu ieħor fil-letteratura (Sachdev et al. 2018), l-awturi ddeskrivew l-avveniment ta' plakka lineari eritematuża mwebbsa' tul il-mandibula, wara injezzjoni ta' DCA fl-arterja tal-wiċċ li kkawżat nekrozi tal-ġilda.

Abbaži ta' rieżami kumulattiv tad-*data* disponibbli u tal-plawżibbiltà bijoloġika, hemm biżżejjed evidenza ta' assoċjazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' Ffurmar ta' ċikatriċi fis-sit tal-injezzjoni u l-użu ta' deoxycholic acid. Abbaži ta' din l-evalwazzjoni, huwa rakkomandat li jiżded l-avveniment ta' ffurmar ta' ċikatriċi fis-sit tal-injezzjoni mal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott. Il-MAH ippropona li din l-ADR titniżżel bi frekwenza mhux komuni abbaži tad-*data* mill-provi kliniċi.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termeni tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbaži tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal deoxycholic acid is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom deoxycholic acid mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom deoxycholic acid huma awtorizzati fl-UE fil-preżent jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant/d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

<...>

Injezzjonijiet fi jew qrib żoni vulnerabbli

<...>

Għandu jkun hemm kawtela biex tevita li tagħti injezzjoni intradermali jew ġol-muskoli b' mod involontarju. Belkyra għandu jiġi injettat fin-nofs fit-tessut tax-xaħam preplatiżimali ta' taħt il-ġilda fiż-żona tas-sottomentum. Tekniki tal-injezzjoni mhux xierqa, bħal injezzjonijiet superficjali, injezzjonijiet fl-arterji/vini tad-demem u injezzjonijiet mingħajr l-użu ta' grilja li timmarka l-ġilda, jistgħu jirriżultaw f'ulcerazzjoni u nekrozi tal-ġilda **kif ukoll fl-iffurmar ta' ċikatriċi (ara sezzjoni 4.8)**. Waqt l-injezzjoni, il-labra m'għandhiex tingħbed lura mix-xaħam ta' taħt il-ġilda, għax dan jista' jżid ir-riskju ta' esponiment intradermali u ulcerazzjoni u nekrozi tal-ġilda potenzjali. Belkyra qatt m'għandu jerga' jingħata jekk isehhu ulcerazzjoni fis-sit tal-injezzjoni jew nekrozi fis-sit tal-injezzjoni.

- **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/i li ġejja/ġejjin għandha/għandhom tiżdied/jiżdiedu taħt l-SOC Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata bi frekwenza "mhux komuni":

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux komuni	Sit tal-injezzjoni: Alopecja, urtikarja, ulcera, sensitività eċċessiva, <u>iffurmar ta' ċikatriċi**</u>
--	-------------	--

<...>

**** Ġie rrapportat iffurmar ta' ċikatriċi bħala riżultat ta' ulcerazzjoni jew nekrozi tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4) u bħala tessut taċ-ċikatriċi ta' wara l-injezzjoni.**

Fuljett ta' Taghrif

Fuljett ta' Taghrif

- **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża BELKYRA**

<...>

Tista' ssehħ hsara fit-tessut madwar iż-żona tat-trattament (i.e., erożjoni tal-ġilda, ulcerazzjoni, nekrozi). **Dan jista' jirriżulta fl-iffurmar ta' ċikatriċi.** Jekk isehhu ulcerazzjoni jew nekrozi, qatt m'għandek terġa' tingħata trattament b'Belkyra (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

~~Dawn l-effetti sekondarji kollha għaddew kompletament mingħajr effetti permanenti u mingħajr trattament.~~

- **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

- Tista' ssehh ħsara temporanja fin-nervituri fix-xedaq, li twassal għal tbissima mmejla jew dgħufija fil-muskoli tal-wieċ.
- Tista' ssehh ħsara fit-tessut madwar iż-żona tat-trattament (i.e., erożjoni tal-ġilda, ulċerazzjoni, nekrozi). **Dan jista' jirrizulta fl-iffurmar ta' ċikatriċi.**

Jekk ikollok kwalunkwe mill-effetti sekondarji t'hawn fuq, ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

<...>

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni:

- <...>
- **Iffurmar ta' ċikatriċi**

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Diċembru 2020 Laqgħa tas-CMDh
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	24 ta' Jannar 2021
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	25 ta' Marzu 2021