

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Eine Vielzahl von Veröffentlichungen deutet stark darauf hin, dass Injektionen von *Botulinum* Neurotoxin Typ A einen erheblichen Einfluss auf die Eigenschaften von Muskeln bei Tieren und Menschen ausüben, was wiederum zu ihren strukturellen und mechanischen Veränderungen führt. Darüber hinaus haben veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten gezeigt, dass die verfügbaren Daten auf eine Muskelatrophie nach Injektion hindeuten, die Monate bis Jahre nach der Gabe von *Botulinum* Neurotoxin Typ A anhalten kann. Des Weiteren ergab eine Studie an gesunden Probanden eine hochgradige neurogene Atrophie auch nach 12 Monaten nach der Injektion des hier betroffenen Arzneimittels, d. h. *Xeomin*. Die Histopathologie bestätigte eine neurogene Muskelfaseratrophie mit einer gewissen kompensatorischen Faserhypertrophie im injizierten Muskel. Ähnliche Veränderungen wurden im kontralateral gelegenen Kontrollmuskel nicht beobachtet. Ferner wurde in der Literatur das „Sanduhrphänomen“ beschrieben, welches auf die Atrophie der Schläfenmuskulatur infolge der Behandlung mit *Botulinum* Neurotoxin Typ A zurückzuführen ist. Ebenso werden die in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Erkenntnisse durch Angaben in der Produktinformation anderer Botulinumtoxin-haltiger Zubereitungen gestützt.

Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, dass aufgrund des identischen Wirkungsmechanismus der verfügbaren *Botulinum* Neurotoxin-Typ A-Präparate die beobachteten Phänomene im Muskel wahrscheinlich nicht spezifisch für ein bestimmtes Präparat sind. Die Intensität, Dauer und Reversibilität der Muskelatrophie nach *Botulinum* Neurotoxin-Typ A-Injektionen sind noch nicht vollständig geklärt. Folglich kann die neurogene Atrophie in klinischen Studien und nach dem Markteintritt aufgrund möglicher Kompensationsmechanismen, zugrundeliegender Muskelstörungen oder ihrer unbekanntenen klinischen Relevanz unentdeckt bleiben. Schlussfolgernd wird auf der Grundlage der Bewertung der verfügbaren Evidenz die Aufnahme von „*Muskelatrophie*“ in die Produktinformationen als angemessen erachtet.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse “Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ ergänzt werden:

Muskelatrophie

Packungsbeilage

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Schrumpfen des injizierten Muskels

Im Abschnitt “Erfahrungen nach Markteinführung” in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sind die Nebenwirkungen tabellarisch (*d.h.* dargestellt nach Systemorganklasse und Häufigkeit) aufzuführen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMD <i>h</i> :	Sitzung der CMD <i>h</i> im September 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03.11.2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02.01.2020