

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α (150 kD) ελεύθερη από συμπλέγματα πρωτεϊνών, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ένα σύνολο δημοσιεύσεων παρέχει ισχυρές ενδείξεις ότι οι ενέσεις βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α ασκούν σημαντική επίδραση στις ιδιότητες των μυών στα ζώα και στους ανθρώπους, με αποτέλεσμα δομικές και μηχανικές αλλαγές. Επιπλέον, οι δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις έδειξαν ότι τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν την εμφάνιση μυϊκής ατροφίας μετά την ένεση, η οποία μπορεί να διαρκέσει για μια περίοδο που κυμαίνεται από μήνες έως χρόνια μετά τη βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α. Επιπρόσθετα, μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές έδειξε υψηλό βαθμό νευρογενούς ατροφίας ακόμα και μετά από 12 μήνες από την ένεση του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος, δηλαδή του *Xeomin*. Η ιστοπαθολογία επιβεβαίωσε την νευρογενή ατροφία των μυϊκών ινών με κάποια αντισταθμιστική υπερτροφία των ινών στον μυ στον οποίο χορηγείται η ένεση. Δεν παρατηρήθηκαν παρόμοιες αλλαγές στον ετερόπλευρο μυ ελέγχου. Επιπλέον, στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί η «παραμόρφωση τύπου κλεψύδρας», η οποία είναι συνέπεια της ατροφίας των κροταφικών μυών, δευτερογενές αποτέλεσμα της θεραπείας βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α. Παρομοίως, αυτά τα ευρήματα που δημοσιεύθηκαν στην επιστημονική βιβλιογραφία υποστηρίζονται από δεδομένα στις πληροφορίες προϊόντος άλλων παρασκευασμάτων που περιέχουν βοτουλινική τοξίνη.

Πρόσφατες έρευνες κατέδειξαν ότι, λόγω του πανομοιότυπου μηχανισμού δράσης των διαθέσιμων παρασκευασμάτων βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α, τα παρατηρούμενα φαινόμενα εντός του μυός δεν είναι πιθανό να είναι ειδικά για ένα συγκεκριμένο παρασκεύασμα. Η ένταση, η διάρκεια και η αναστρεψιμότητα της μυϊκής ατροφίας μετά από ενέσεις βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α δεν είναι πλήρως κατανοητές. Συνεπώς, η νευρογενής ατροφία μπορεί να μην εντοπιστεί σε κλινικές μελέτες και μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, εξαιτίας πιθανών μηχανισμών αντιστάθμισης, υποκείμενων μυϊκών διαταραχών ή της μη καταγεγραμμένης κλινικής της σημασίας. Συμπερασματικά, η συμπερίληψη της «μυϊκής ατροφίας» στις πληροφορίες των προϊόντων θεωρείται δικαιολογημένη με βάση την αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α (150 kD) ελεύθερη από συμπλέγματα πρωτεϊνών, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τη βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α (150 kD) ελεύθερη από συμπλέγματα πρωτεϊνών παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τη βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α (150 kD) ελεύθερη από συμπλέγματα πρωτεϊνών και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί για την κατηγορία/οργανικό σύστημα Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού με συχνότητα μη γνωστή:

μυϊκή ατροφία

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

συρρίκνωση του μυός στον οποίο χορηγείται η ένεση

Θα πρέπει να εφαρμοστεί ένας πίνακας για την παρουσίαση των ανεπιθύμητων ενεργειών (δηλ. ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα) για την παράγραφο Εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτέμβριος 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	03/11/2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	02/01/2020