

## **I lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kompleksvalkude vaba *botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini (150 kD) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Ühes publikatsioonide seerias pakutakse välja tugevaid vihjeid sellele, et *botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini süsted mõjutavad märkimisväärselt lihaste omadusi nii loomadel kui ka inimestel, põhjustades lihastes struktuurseid ja mehhaanilisi muutusi. Veelgi enam, avaldatud süsteemsed ülevaated on näidanud, et olemasolevad tõendid viitavad süstimisjärgsele lihasatroofiale, mis võib kesta mitmeid kuid kuni aastaid pärast *botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini manustamist. Lisaks täheldati tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus neurogeense atroofia kõrget astet isegi 12 kuud pärast kõnealuse ravimpreparaadi (*Xeomin*) süstimist. Histopatoloogilisel uuringul leidis kinnitust neurogeenne lihaskiudude atroofia koos mõningase kompensatoorse lihaskiudude hüpertroofiaga süste saanud lihases. Sarnaseid muutusi ei leitud kontralateraalsest lihasest võetud kontrollmaterjalis. Veelgi enam, kirjandusallikates on kirjeldatud „liivakella“ tüüpi deformatsiooni, mis on *botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini ravile sekundaarse ajutise lihasatroofia tagajärg. Nende muutuste kohta avaldatud teaduskirjandust toetavad ka andmed, mis pärinevad teiste *botulinum*'i toksiooni sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabest.

Hiljutistes uuringutes näidati, et olemasolevate *botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini preparaatide puhul eeldatava identse toimemehhanismi tõttu ei ole see lihaskoes täheldatud fenomen tõenäoliselt spetsiifiline ühelegi üksikpreparaadile. *Botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini süstetele järgneva lihasatroofia tugevust, kestust ja pöörduvust ei ole veel lõpuni mõistetud. Sellest tulenevalt, arvestades võimalikke kompensatoorseid mehhanisme, olemasolevaid lihashaigusi või ebaselget kliinilist tähendust, võib neurogeenne atroofia kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt jääda avastamata. Põhinedes olemasoleva tõendusmaterjali hindamisele, on kokkuvõtteks õigustatud lisada ravimiteabesse „*lihasatroofia*“.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Kompleksvalkude vaba *botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini (150 kD) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et kompleksi moodustavaid valke mittesisaldavat *botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini (150 kD) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele kompleksvalkude vaba *botulinum*'i A-tüüpi neurotoksiini (150 kD) sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst ~~läbi kriipsutatud~~)

### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.8

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi „Lihaste, luude ja sidekoe kahjustused“ alla esinemissagedusega „teadmata“:

### **lihasatroofia**

#### **Pakendi infoleht**

- 4. Võimalikud kõrvaltoimed

### **süste saanud lihase kõhetumine**

Kõrvaltoimete loetelu tabelit (st esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi) tuleb täiendada vastavalt Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigule „Turuletulekujärgne kogemus“.

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek septembris 2019
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	03.11.2019
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02.01.2020