

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt A-tyyppin botuliiniinerotoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja, koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Sarjasta julkaisuja on saatu vahvoja viitteitä siitä, että A-tyyppin botuliiniinerotoksiini-injektiot vaikuttavat huomattavasti eläinten ja ihmisten lihasten ominaisuuksiin, mikä aiheuttaa niissä rakenteellisia ja mekaanisia muutoksia. Julkaistujen systemaattisten katsausten perusteella saatavilla oleva näyttö viittaa myös injektion jälkeiseen lihasatrofiaan, joka voi kestää kuukausista vuosiin A-tyyppin botuliiniinerotoksiinin annon jälkeen. Lisäksi terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa todettiin huomattavaa neurogeenista atrofiaa jopa 12 kuukautta tutkimuksessa käytetyn lääkevalmisteiden eli *Xeominin* annon jälkeen. Neurogeeninen lihassyiden atrofia, johon liittyy jonkin verran lihassyiden kompensatorista liikakasvua kohdelihaksessa, vahvistettiin histopatologisesti. Kontralateraalissa verrokkilihaksessa ei havaittu samanlaisia muutoksia. Kirjallisuudessa on kuvattu tiimalasinmuotoisia epämuodostumia, jotka johtuvat A-tyyppin botuliiniinerotoksiinihoidon aiheuttamasta ohimolihaksen atrofiasta. Tieteellisessä kirjallisuudessa julkaistuja löydöksiä tukevat myös muiden botuliiniinerotoksiinia sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa olevat tiedot. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että koska saatavilla olevien A-tyyppin botuliiniinerotoksiinia sisältävien valmisteiden vaikutusmekanismit ovat identtiset, lihaksissa havaitut ilmiöt eivät todennäköisesti liity mihinkään tiettyyn valmisteeseen. A-tyyppin botuliiniinerotoksiini-injektion jälkeen kehittyvän lihasatrofian intensiteettiä, kestoa ja korjautuvuutta ei ymmärretä täysin. Niinpä neurogeeninen atrofia saattaa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä jäädä huomaamatta mahdollisten kompensoivien mekanismien tai taustalla olevan lihassairauden vuoksi tai koska atrofian kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Yhteenvetona todetaan, että saatavilla olevan näytön arvioinnin perusteella *lihasatrofian* lisääminen valmistetietoihin katsotaan aiheelliseksi.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

A-tyyppin botuliiniinerotoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja, koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että A-tyyppin botuliiniinerotoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja, sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin A-tyyppin botuliiniinerotoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja, sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokan Luusto, lihakset ja sidekudos alle, yleisyys tuntematon:

lihasatrofia

Pakkausseloste

- 4. Mahdolliset haittavaikutukset

kohdelihaksen surkastuminen

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista (ts. ilmoitettu elinjärjestelmäluokittain ja yleisyyksittäin) on sisällytettävä valmisteyhteenvedon kohtaan Markkinoille tulon jälkeinen kokemus.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuu 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3.11.2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2.1.2020