

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za botulinski neurotoksin tip A (150 kD) koji ne sadrži proteinske komplekse, znanstveni zaključci su sljedeći:

Niz publikacija pruža snažne indicije da injekcije botulinskog neurotoksina tipa A imaju značajan utjecaj na svojstva mišića u životinja i ljudi, uzrokujući strukturne i mehaničke promjene u mišićima. Štoviše, objavljeni sustavni pregledi otkrili su da dostupni podaci ukazuju na atrofiju mišića nakon primjene injekcije, koja može potrajati od nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon primjene botulinskog neurotoksina tipa A. Nadalje, ispitivanje koje je provedeno u zdravih dobrovoljaca otkrilo je visoki stupanj neurogene atrofije, čak i 12 mjeseci nakon primjene injekcije predmetnog lijeka Xeomin. Histopatološki nalaz je potvrdio neurogenu atrofiju mišićnih vlakana s ponešto kompenzacijske hipertrofije vlakana u mišićima u koje je vršeno injiciranje. Takve promjene nisu primijećene na kontralateralnom mišiću koji je služio kao kontrola. Nadalje, u literaturi je opisan „deformitet pješčanog sata“ koji je posljedica atrofije temporalnog mišića nakon primjene botulinskog neurotoksina tipa A. Također, ovi podaci objavljeni u znanstvenoj literaturi podržani su već navedenim podacima u informacijama o lijeku drugih lijekova koji sadrže botulinski toksin.

Novije istrage pokazale su da, zbog jednakog mehanizma djelovanja dostupnih lijekova koji sadrže botulinski neurotoksin tipa A, uočene pojave unutar mišića vjerojatno nisu specifične za pojedini lijek. Intenzitet, trajanje i reverzibilnost atrofije mišića nakon primjene botulinskog neurotoksina tipa A nisu u potpunosti razjašnjeni. Posljedično, zbog mogućih mehanizama kompenzacije, podležećih poremećaja u radu mišića ili neistraženog kliničkog značaja, neurogena atrofija može proći nezapažena tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. Zaključno, uključivanje „atrofije mišića“ u informacije o lijeku smatra se opravdanim na temelju ocjene dostupnih podataka.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Na temelju znanstvenih zaključaka za botulinski neurotoksin tip A (150 kD) koji ne sadrži proteinske komplekse, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) botulinski neurotoksin tip A (150 kD) koji ne sadrži proteinske komplekse nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže botulinski neurotoksin tip A (150 kD) koji ne sadrži proteinske komplekse trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Slijedeću nuspojavu je potrebno dodati unutar klasifikacije organskih sustava, pod „Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva“, s učestalošću „nepoznato“:

atrofija mišića

Uputa o lijeku

- 4. Moguće nuspojave

smanjenje volumena injiciranog mišića

Također, u dijelu Iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište Sažetka opisa svojstava lijeka potrebno je implementirati tablični prikaz nuspojave (tj. prikaz nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti).

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2019.
Dostava prijevoda priloga stajališta nadležnim nacionalnim tijelima:	03.11.2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	02.01.2020.