

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīna (150 kD) bez kompleksus veidojošām olbaltumvielām periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Publikāciju sērija sniedz skaidru norādi uz to, ka A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīna injekcijas būtiski ietekmē muskuļu darbību gan dzīvniekiem, gan cilvēkiem, rezultātā izraisot tajos strukturālas un mehāniskas izmaiņas. Turklāt publicētie sistematiskie apskati liecina, ka pieejami pierādījumi muskuļu atrofijai pēc injekcijas, kas var turpināties mēnešus līdz gadus ilgā laika periodā pēc A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīna lietošanas. Arī veseliem brīvprātīgajiem veiktā pētījumā konstatēts augsts neirogēnas atrofijas īpatsvars pat 12 mēnešus pēc attiecīgo zāļu, t.i. Xeomin, injekcijām. Histopatoloģiski izmeklējumi apstiprina neirogēnu muskuļu šķiedru atrofiju vienlaikus ar nelielu kompensatoru šķiedru hipertrofiju injekcijai izmantotajā muskulī. Līdzīgas izmaiņas nav novērotas kontroles muskulī pretējā pusē. Papildus jau minētajam, literatūrā ir aprakstīta t.s. smilšu pulksteņa deformācija, kas ir *M. Temporalis* atrofijas sekas un veidojas sekundāri terapijai ar A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīnu. Arī citu botulīna toksīnu saturošu zāļu produkta informācijā atrodama informācija apstiprina secinājumus zinātniskajā literatūrā.

Nesen veiktā pētījumā pierādīts, ka, pateicoties identiskam pieejamo A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīnu saturošo zāļu darbības mehānismam, ir maz ticams, ka muskulī novērotās izmaiņas varētu būt specifiskas kādām noteiktām zālēm. Muskuļu atrofijas intensitāte, tās ilgums un atgriezeniskums pēc A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīna injekcijas nav pilnībā izskaidroti. Tādējādi, gan iespējamu kompensatoru mehānismu, gan iepriekš pastāvošu muskuļu bojājumu vai klīniski neskaidri formulētas saistības dēļ ar šo zāļu lietošanu, neirogēna atrofija klīniskos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas var palikt nepamanīta. Rezultātā, pēc pieejamo pierādījumu izvērtēšanas “muskuļu atrofijas” iekļaušana zāļu informācijā ir uzskatāma par attaisnojamu.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīnu (150 kD) bez kompleksus veidojošām olbaltumvielām, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīnu (150 kD) bez kompleksus veidojošām olbaltumvielām, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu, ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur A tipa *Clostridium Botulinum* neirotoksīnu (150 kD) bez kompleksus veidojošām olbaltumvielām, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu grupā “Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi”, biežums “nav zināmi”, ir jāpievieno šāda blakusparādība:

muskuļu atrofija

Lietošanas instrukcija

- 4. Iespējamās blakusparādības

injekcijai izmantotā muskuļa sarukšana

Zāļu aprakstā, sadaļā Pieredze pēcreģistrācijas periodā, jāizveido blakusparādību saraksts tabulas veidā (*t.i.*, norādot blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasei un biežumam).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2019. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	03/11/2019
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	02/01/2020