

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor botulinum neurotoxine type a (150 kD) vrij van complexvormende proteïnen, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Een reeks publicaties geeft sterke aanwijzingen dat injecties van *Botulinum* neurotoxine type A een aanzienlijke invloed hebben op de eigenschappen van spieren bij dieren en mensen, waardoor structurele en mechanische veranderingen van de spieren worden veroorzaakt. Bovendien hebben gepubliceerde systematische beoordelingen aangetoond dat het beschikbare bewijs duidt op een spieratrofie na injectie, die gedurende een periode van maanden tot jaren kan duren na het toedienen van *Botulinum* neurotoxine type A. Bovendien heeft een onderzoek bij gezonde vrijwilligers een hoge mate van neurogene atrofie aangetoond, zelfs na 12 maanden na de injectie van het betrokken geneesmiddel, zijnde *Xeomin*. Histopathologie bevestigde neurogene spiervezelatrofie met enige compenserende vezelhypertrofie in de geïnjecteerde spier. Soortgelijke veranderingen werden niet waargenomen in de contralaterale controlespier. Bovendien is de 'zandloper misvorming', die het gevolg is van de temporalis spieratrofie, secundair aan behandeling met *Botulinum* neurotoxine type A, beschreven in de literatuur. Evenzo worden die bevindingen die in de wetenschappelijke literatuur zijn gepubliceerd, ondersteund door gegevens in de productinformatie van andere preparaten die botulinum toxine bevatten.

Recente onderzoeken hebben aangetoond dat vanwege het identieke werkingsmechanisme van de beschikbare *Botulinum* neurotoxine type A-preparaten, de waargenomen verschijnselen in de spier waarschijnlijk niet specifiek zijn voor een bepaald preparaat. De intensiteit, duur en omkeerbaarheid van spieratrofie na *Botulinum* neurotoxine type A-injecties zijn nog steeds niet volledig bekend. Bijgevolg kan de neurogene atrofie onopgemerkt blijven in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen vanwege mogelijke compensatiemechanismen, onderliggende spieraandoeningen of de onbekende klinische relevantie ervan. Daarom wordt de opname van 'spieratrofie' in de productinformatie gerechtvaardigd geacht op basis van de evaluatie van het beschikbare bewijsmateriaal.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor botulinum neurotoxine type a (150 kD) vrij van complexvormende proteïnen is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) botulinum neurotoxine type a (150 kD) vrij van complexvormende proteïnen bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die botulinum neurotoxine type a (150 kD) vrij van complexvormende proteïnen bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking zou moeten worden toegevoegd in de Systeem/orgaanklasse Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen met als frequentie 'niet bekend':

spieratrofie

Bijsluiter

- 4. Mogelijke bijwerkingen

krimpen van de geïnjecteerde spier

Een lijst met bijwerkingen (d.w.z. gerangschikt op Systeem/orgaanklasse en frequentie) moet worden geïmplementeerd voor de rubriek 'Ervaring na het in de handel brengen' in de Samenvatting van de productkenmerken.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	03/11/2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	02/01/2020