

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for *Botulinum* nevrotoksin type A (150 kD), uten kompleksiserende proteiner, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

En rekke publikasjoner gir sterke holdepunkter for at injeksjoner av *Botulinum* nevrotoksin type A har betydelig påvirkning på egenskapene til muskler hos dyr og mennesker, noe som bidrar til strukturelle og mekaniske forandringer. Videre har publiserte systematiske gjennomganger vist at tilgjengelige data indikerer muskelatrofi etter injeksjon, som kan vare fra noen måneder til år etter injeksjon av *Botulinum* nevrotoksin type A. I tillegg har en studie av friske forsøkspersoner vist en høy grad av nevrogen atrofi selv 12 måneder etter injeksjon av det aktuelle legemidlet, som er *Xeomin*. Histopatologi bekreftet nevrogen muskelfiberatrofi med en viss kompensatorisk fiberhypertrofi i den injiserte muskelen. Tilsvarende forandringer ble ikke observert i den kontralaterale kontrollmuskelen. Videre er "timeglassdeformitet" som er en følge av temporalismuskelatropi, sekundært til behandling med *Botulinum* nevrotoksin type A beskrevet i litteraturen. Funnene publisert i vitenskapelig litteratur støttes også av data i produktinformasjonen til andre legemidler som inneholder botulinumtoksin. Nylige undersøkelser viste at på grunn av den identiske virkningsmekanismen til tilgjengelige legemidler med *Botulinum* nevrotoksin type A, er det lite sannsynlig at det observerte fenomenet i muskelen er spesifikt for ett legemiddel. Intensitet, varighet og reversibilitet av muskelatrofi etter injeksjon av *Botulinum* nevrotoksin type A er fortsatt ikke fullt utredet. Følgelig er det mulig at nevrogen atrofi ikke oppdages i kliniske studier og etter markedsføring som følge av mulige kompensatoriske mekanismer, underliggende muskelsykdommer eller dets ukjente kliniske relevans. Konklusjonen er at "*muskelatrofi*" bør tas med i produktinformasjonen basert på evaluering av tilgjengelige data.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for *Botulinum* nevrotoksin type A mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder *Botulinum* nevrotoksin type A (150 kD), uten kompleksiserende proteiner, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder *Botulinum* nevrotoksin type A (150 kD), uten kompleksiserende proteiner, er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføyes under organklassesystemet Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett med frekvens ikke kjent:

muskelatrofi

Pakningsvedlegg

- 4. Mulige bivirkninger

krymping av injisert muskel

En bivirkningstabell (*dvs.* presentert etter organklassesystem og frekvens) skal tas med i avsnittet Erfaring etter markedsføring i preparatomtalen.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2019, CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	03/11/2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringsøknad):	02/01/2020