

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących neurotoksyny botulinowej typu A (150 kD) wolnej od białek kompleksujących, wnioski naukowe są następujące:

Ogromna liczba publikacji dostarcza mocnych dowodów, że wstrzykiwanie neurotoksyny botulinowej typu A wywiera znaczący wpływ na właściwości mięśni u zwierząt i ludzi, powodując ich zmiany strukturalne i mechaniczne. Ponadto, opublikowane systematyczne przeglądy literatury wykazały, że dostępne dowody wskazują na występowanie poiniekcyjnego zaniku mięśni, który może utrzymywać się przez okres od kilku miesięcy do kilku lat po podaniu neurotoksyny botulinowej typu A.

Dodatkowo, w badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników wykazano neurogeny znik mięśni o dużym stopniu zaawansowania nawet po 12 miesiącach od wstrzyknięcia badanego produktu leczniczego, którym był Xeomin. Badanie histopatologiczne potwierdziło zanik włókien mięśniowych pochodzenia neurogenego, z pewnym kompensacyjnym przerostem włókien w miejscu wstrzyknięcia. Nie obserwowano podobnych zmian w przeciwstronnych mięśniach kontrolnych. Ponadto, w literaturze opisano przypadki występowania deformacji typu klepsydrowego w wyniku zaniku mięśni skroniowych, wtórnego do wstrzyknięcia neurotoksyny botulinowej typu A. Dane opublikowane w literaturze naukowej są poparte informacjami podanymi w drukach informacyjnych innych produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową.

Aktualne badania wykazały, że w związku z identycznym mechanizmem działania dostępnych produktów zawierających jako substancję czynną neurotoksynę botulinową typu A, obserwowane zjawisko występujące w mięśniach prawdopodobnie nie będzie swoiste dla konkretnego produktu. Nasilenie, czas trwania i stopień odwracalności zaniku mięśnia po wstrzyknięciu neurotoksyny botulinowej typu A nie są w pełni zrozumiałe. W konsekwencji, neurogeny znik mięśni może nie być rozpoznany zarówno podczas badań klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, zważywszy na mechanizmy kompensacyjne, równoczesne choroby mięśni lub jego niezbadane znaczenie kliniczne. Podsumowując, na podstawie oceny dostępnych dowodów uznaje się za uzasadnione zamieszczenie informacji dotyczącej zaniku mięśni w drukach informacyjnych produktu leczniczego.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

### **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących neurotoksyny botulinowej typu A (150 kD) wolnej od białek kompleksujących, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jak substancję czynną neurotoksynę botulinową typu A (150 kD) wolną od białek kompleksujących pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające neurotoksynę botulinową typu A (150 kD) wolną od białek kompleksujących są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych** (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

## **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

### **zanik mięśni**

#### **Ulotka dla pacjenta**

- 4. Możliwe działania niepożądane

### **zmniejszanie się mięśnia po wstrzyknięciu**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego, w części ‘Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu’, należy wprowadzić tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania).

**Aneks III**  
**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3. listopada 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2. stycznia 2020 r.