

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para neurotoxina botulínica do tipo A (150 kD), sem proteínas complexantes, as conclusões científicas são as seguintes:

Uma série de publicações revela fortes indícios de que as injeções de neurotoxina botulínica do tipo A exercem uma influência considerável nas propriedades dos músculos de animais e humanos, resultando em alterações estruturais e mecânicas. Além disso, revisões sistemáticas publicadas revelaram que as evidências disponíveis indicam uma atrofia muscular pós-injeção de neurotoxina botulínica do tipo A, que pode durar por um período que varia de meses a anos. Adicionalmente, um estudo em voluntários saudáveis revelou um alto grau de atrofia neurogénica mesmo 12 meses após a injeção do medicamento em causa, ou seja, Xeomin. A histopatologia confirmou atrofia muscular neurogénica das fibras musculares com alguma hipertrofia compensatória das fibras no músculo injetado. Alterações semelhantes não foram observadas no músculo contra lateral de controlo. Além disso, a 'deformidade/ imagem de ampulheta', que é a consequência da atrofia do músculo temporal, secundária ao tratamento com neurotoxina botulínica do tipo A, foi descrita na literatura. Da mesma forma, essas evidências publicadas na literatura científica são suportadas por dados nas informações do produto de outras preparações contendo toxina botulínica.

Investigações recentes demonstraram que, devido ao mecanismo de ação idêntico das preparações disponíveis com neurotoxina botulínica do tipo A, é provável que os fenómenos observados no músculo não sejam específicos para uma determinada preparação. A intensidade, duração e reversibilidade da atrofia muscular após injeções de neurotoxina botulínica do tipo A ainda não estão totalmente esclarecidas. Consequentemente, a atrofia neurogénica pode não ser detetada em ensaios clínicos e pós-comercialização devido a possíveis mecanismos de compensação, distúrbios musculares subjacentes ou sua relevância clínica desconhecida. Em conclusão, a inclusão de 'atrofia muscular' nas informações do produto é considerada justificada com base na avaliação das evidências disponíveis.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a neurotoxina botulínica do tipo A (150 kD), sem proteínas complexantes, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) neurotoxina botulínica do tipo A (150 kD), sem proteínas complexantes se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm neurotoxina botulínica do tipo A (150 kD), sem proteínas complexantes estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes dos textos de informação do medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada no Sistema de Classificação de Órgãos, Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos com frequência desconhecida:

atrofia muscular

Folheto Informativo

- 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Retração do músculo injetado

A lista tabular de reações adversas (apresentada por Sistema de Classificação de Órgãos e frequência) necessita de ser implementada para a secção Experiência Pós – Comercialização no Resumo das Características do Medicamento.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh	Reunião do CMDh de Setembro 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	03/11/2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	02/01/2020