

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD) fără complex de proteine, concluziile științifice sunt următoarele:

O serie de publicații oferă indicii temeinice că injectările cu neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A exercită o influență considerabilă asupra proprietăților mușchilor la animale și la oameni, rezultând astfel modificări structurale și mecanice ale acestora. Mai mult, revizuirile sistematice publicate au arătat că dovezile disponibile indică o atrofie musculară post-injectare, care poate persista o perioadă, variind de la luni până la ani, după administrarea neurotoxinei botulinice tip A. În plus, un studiu clinic efectuat pe voluntari sănătoși a dezvăluit un grad ridicat de atrofie musculară neurogenă chiar și după 12 luni de la injectarea medicamentului interesat, care este *Xeomin*. Histopatologia a confirmat atrofia fibrelor musculare neurogenă asociată uneori cu hipertrofia fibrelor compensatorii în mușchiul injectat. Modificări similare nu s-au observat în mușchiul de control contralateral. Mai mult, a fost descrisă în literatura de specialitate „deformitatea în clepsidră” care este consecința atrofiei mușchiului temporal, secundară tratamentului cu neurotoxină botulinică tip A. De asemenea, acele constatări publicate în literatura științifică sunt susținute de datele din informațiile referitoare la produs ale altor formulări conținând toxină botulinică. Cercetări recente au demonstrat că, datorită mecanismului identic de acțiune al formulărilor cu neurotoxină botulinică tip A disponibile, fenomenele observate în interiorul mușchiului nu arată a fi caracteristice unui anumit produs. Intensitatea, durata și reversibilitatea atrofiei musculare după injectările cu neurotoxină botulinică tip A rămân încă necunoscute. Prin urmare, atrofia musculară neurogenă se poate manifesta fără a fi identificată atât pe parcursul studiilor clinice, cât și după punerea pe piață, datorită posibilelor mecanisme compensatorii, mascând tulburări musculare, sau a celor cu relevanță clinică nesemnificativă. În concluzie, adăugarea „atrofiei musculare” în informațiile referitoare la produs este considerată justificată pe baza evaluării dovezilor disponibile.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD) fără complex de proteine, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD) fără complex de proteine este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD) fără complex de proteine sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul „Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv”, cu frecvență necunoscută:

atrofie musculară

Prospect

4. Reacții adverse posibile

contractia mușchiului injectat

O listă cu reacții adverse (prezentate în formatul standard „Clasificare în funcție de aparate sisteme și organe și frecvență”) trebuie implementată pentru secțiunea Experiența ulterioară punerii pe piață în Rezumatul caracteristicilor produsului.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh septembrie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	03/11/2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	02/01/2020