

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za nevrotoksin bakterije *Clostridium botulinum* tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V številnih objavah najdemo jasne namige, da injiciranje nevrotoksina bakterije *Clostridium botulinum* tipa A znatno vpliva na lastnosti mišic tako pri ljudeh kot pri živalih, pri čemer vodi v njihove strukturne in mehanske spremembe. Poleg tega objavljeni sistematični pregledi literature razkrivajo, da razpoložljivi dokazi nakazujejo mišično atrofijo po injiciranju, ki lahko traja mesece do leta po uporabi nevrotoksina bakterije *Clostridium botulinum* tipa A. Dodatno je študija na zdravih prostovoljcih pokazala visoko stopnjo nevrogene atrofije celo 12 mesecev po injiciranju zadevnega zdravila (uporabljen je bil *Xeomin*). Histopatološke raziskave so potrdile nevrogeno atrofijo mišičnih vlaken, ki ji je bila deloma pridružena kompenzatorna hipertrofija vlaken v prizadeti mišici. V kontrolni mišici na drugi strani (kontralateralno) podobnih sprememb niso opazili. V literaturi je bila opisana tudi »deformacija urnega stekla« (*hourglass deformity*), ki se pokaže kot posledica atrofije temporalne mišice po zdravljenju z nevrotoksinom bakterije *Clostridium botulinum* tipa A. Te ugotovitve, objavljene v znanstveni literaturi, so podprte tudi s podatki v informacijah o zdravilu drugih zdravil, ki prav tako vsebujejo botulinski nevrotoksin.

Nedavne raziskave so pokazale, da glede na to, da imajo razpoložljiva zdravila, ki vsebujejo nevrotoksin bakterije *Clostridium botulinum* tipa A, enak mehanizem delovanja, ni verjetno, da bi bil opaženi fenomen delovanja na mišico lasten le posameznemu zdravilu. Intenziteta, trajanje in reverzibilnost mišične atrofije po injiciranju nevrotoksina bakterije *Clostridium botulinum* tipa A ostajajo le deloma razumljeni. Posledično obstaja možnost, da se nevrogene atrofije v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravil na trg zaradi možnih kompenzatornih mehanizmov, spremljajočih obstoječih mišičnih obolenj ali neznane klinične relevantnosti, ne zazna. Na osnovi ovrednotenja razpoložljivih dokazov je sprejeto mnenje, da je vključitev »mišične atrofije« v informacije o zdravilu upravičena.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za nevrotoksin bakterije *Clostridium botulinum* tipa A skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) nevrotoksin bakterije *Clostridium botulinum* tipa A nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo nevrotoksin bakterije *Clostridium botulinum* tipa A, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.8

S pogostnostjo “neznana” je treba pri organskem sistemu Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva dodati naslednji neželeni učinek:

#### **mišična atrofija**

#### **Navodilo za uporabo**

- 4. Možni neželeni učinki

#### **uplahnitev mišice, v katero je bilo zdravilo injicirano**

V povzetku glavnih značilnosti zdravila je treba v poglavje Izkušnje po prihodu zdravila na trg vključiti tabelarični seznam neželenih učinkov (t. j. razdeljen po organskih sistemih in pogostnosti).

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh september 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	03/11/2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	02/01/2020