

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för *Botulinum* neurotoxin typ A (150 kD) fritt från komplexbildande proteiner dras följande vetenskapliga slutsatser:

En rad publikationer ger starka indicier för att *botulinum* neurotoxin typ A har en betydande inverkan på egenskaperna hos muskler på djur och människor, vilket leder till strukturella och mekaniska förändringar i musklerna. Vidare har publicerade systematiska granskningar visat att den tillgängliga data tyder på muskelatrofi efter injektion som kan vara från några månader till flera år efter behandling med *botulinum* neurotoxin typ A. Dessutom har en studie på friska frivilliga visat en hög grad av neurogen atrofi även 12 månader efter injektionen av det berörda läkemedlet, vilket är *Xeomin*. Histopatologi har bekräftat neurogen muskelfiberatrofi med viss kompensatorisk fiberhypertrofi i den injicerade muskeln. Liknande förändringar har inte observerats i den kontralaterala kontrollmuskeln. Vidare har "timglasdeformiteten", som är följd av atrofi i musculus temporalis, sekundärt till behandlingen med *botulinum* beskrivits i litteraturen. De resultat som publicerats i den vetenskapliga litteraturen stöds även av data i produktinformationen till andra preparat som innehåller botulinumtoxin.

Nyligen genomförda undersökningar visade att eftersom de tillgängliga *botulinum* neurotoxin typ A-preparaten har en identisk verkningsmekanism är de observerade fenomenen inuti muskeln sannolikt inte specifika för ett visst preparat. Intensiteten, varaktigheten och reversibiliteten av muskelatrofin efter injektion med *botulinum* neurotoxin typ A är ännu inte helt klarlagd. Följaktligen kan den neurogena atrofin förbli oupptäckt i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen på grund av möjliga kompensatoriska mekanismer, underliggande muskelsjukdomar eller den ej kartlagda kliniska relevansen. Sammanfattningsvis bedöms det motiverat att inkludera "*muskelatrofi*" i produktinformationen, baserat på utvärderingen av tillgänglig data.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för *Botulinum* neurotoxin typ A (150 kD) fritt från komplexbildande proteiner anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller botulinum neurotoxin typ A (150 kD) fritt från komplexbildande proteiner är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller *Botulinum* neurotoxin typ A (150 kD) fritt från komplexbildande proteiner för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörda medlemsstater och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklassen (SOC) Muskuloskeletala systemet och bindväv med frekvensen Ingen känd frekvens:

muskelatrofi

Bipacksedel

- 4. Eventuella biverkningar

förtvining av injicerad muskel

En lista över biverkningar i tabellform (dvs. presenterade enligt organsystemklass och frekvens) måste läggas till för avsnittet Erfarenhet efter marknadsföring i produktresumén.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	september 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	03/11/2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	02/01/2020