

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for botulinumtoksin a er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen leverede en gennemgang af øjenlågsødem ved indikationen "kronisk migræne". Indehaveren af markedsføringstilladelsen har identificeret adskillige tilfælde ved indikationen "kronisk migræne", hvor der sås tidsmæssig sammenhæng med administration af BOTOX og udvikling af øjenlågsødem. Derudover er der også identificeret tilfælde af positiv rechallenge, hvor der sås ødem i forbindelse med efterfølgende BOTOX-behandling. Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævder, at ud af de 44 ikke-alvorlige rapporterede tilfælde i perioden, var 11 tilfælde konfunderende, da de synes at forekomme ved samtidig administration af lægemidler, der vides at forårsage periorbitalt ødem eller ansigtsødem. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har dog ikke drøftet den tidsmæssige sammenhæng med administration af de samtidigt mistænkte lægemidler (patienterne kan have fået behandling med disse gennem længere tid) og derfor er det ikke muligt at afgøre, om der er en sikker konfunderende sammenhæng med den bivirkning, der undersøges. I relation til de resterende 33 tilfælde hævder indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der ikke foreligger tilstrækkelig dokumentation til at foretage en vurdering. Indehaveren af markedsføringstilladelsen erkender samtidig, at øjenlågsødem allerede er anført som en bivirkning for indikationerne "Blefarospasme, halvsidig facialisspasme og ledsagende fokale dystonier" og for glabellalinerne betragter indehaveren af markedsføringstilladelsen, at de lavere anbefalede doser i currugator-musklen for indikationen "kronisk migræne" ikke understøttes af en kausal sammenhæng. Selvom der ikke foreligger information vedrørende doser til specifikke steder, så falder den samlede rapporterede administration i overstående tilfælde dog inden for den samlede anbefalede dosis for indikationen "kronisk migræne" med "155 til 195 enheder administreret intramuskulært som injektioner med 0,1 ml (5 enheder) på 31 til 39 steder". Som nævnt ovenfor, så er øjenlågsødem kun anført under indikationen "Blefarospasme" for BOTOX på nuværende tidspunkt. I betragtning af de fire rapporterede tilfælde af positiv rechallenge, og det faktum, at denne bivirkning er anført for andre indikationer med tilsvarende injektionssteder, anmodes indehaveren af markedsføringstilladelsen om at anskue "øjenlågsødem" som en bivirkning for indikationen "kronisk migræne", og om at anføre den i tabellen over bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for botulinumtoksin a er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder botulinumtoksin a, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne af produkterne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende botulinumtoksin a allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)>

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning/bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen ”Øjne” og skal inkluderes under overskriften ”Yderligere information”, der afspejler bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

- **Øjenlåsødem**

Indlægsseddel

Indlægssedlen skal opdateres i overensstemmelse hermed og ordlyden **”Hævede øjenlåg”** skal tilføjes.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	03/11/2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	02/01/2020