

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Botulinumtoxin A wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen legte eine Auswertung hinsichtlich Augenlidödemen in der Indikation chronische Migräne vor. Der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen hat in der Indikation chronische Migräne eine Reihe von Fälle identifiziert, bei denen sich ein Augenlidödem in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung von BOTOX entwickelte. Zudem wurden mehrere Fälle einer positiven Rechallenge identifiziert, bei denen es zu einem Wiederauftreten des Ödems nach einer nachfolgenden BOTOX-Behandlung kam. Der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen hat argumentiert, dass 11 der 44 nicht-schwerwiegenden Fälle, die während des Zeitraums berichtet wurden, zu hinterfragen waren, da diese scheinbar bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln eintraten, die bekannt für das Verursachen periorbitaler Ödeme oder Gesichtsoedeme sind. Allerdings hat der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen nicht den Zeitpunkt der Verabreichung der ebenfalls in Verdacht stehenden Arzneimittel diskutiert (Patienten haben diese möglicherweise als Langzeittherapie angewendet), daher ist es nicht möglich, festzustellen, ob es sich im Zusammenhang mit der zu beurteilenden Nebenwirkung um echte Confounder handelt. Bei den übrigen 33 Fällen hat der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen argumentiert, dass die Information ungenügend für eine Bewertung ist. Der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen bestätigt zwar, dass Augenlidödem als Nebenwirkung für die Indikation „Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende Dystonien“ und für Glabellafalten bereits gelistet ist, ist aber der Ansicht, dass die niedrigere empfohlene Dosis, die für die Indikation chronische Migräne in den Corrugator-Muskel verabreicht wird, einen Kausalzusammenhang nicht stützen würde. Obwohl keine Informationen zu den Dosen nach genauen Injektionsstellen vorliegen, liegt die für die oben genannten Fälle berichtete Anwendung insgesamt im empfohlenen Gesamtdosisbereich von 155 bis 195 Einheiten, verabreicht intramuskulär als 0,1-ml-Injektionen in 31 bis zu 39 Stellen, für die Indikation chronische Migräne. Für BOTOX wird, wie erwähnt, ein Augenlidödem gegenwärtig nur unter der Indikation „Blepharospasmus“ genannt. Mit Hinblick auf die vier berichteten Rechallenge-Fälle und die Tatsache, dass es sich um eine Nebenwirkung handelt, die für andere Indikationen mit ähnlichen Injektionsstellen angegeben ist, wird der Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen aufgefordert, „Augenlidödem“ als Nebenwirkung für die Indikation chronische Migräne und in die Tabelle der aus Daten nach Markteinführung stammenden Nebenwirkungen aufzunehmen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Botulinumtoxin A der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Botulinumtoxin A enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Botulinumtoxin A enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) soll(en) unter der Systemorganklasse Augenerkrankungen ergänzt werden und soll(en) bei den unter „Zusätzliche Informationen“ angegebenen Nebenwirkungen aus Daten nach Markteinführung aufgenommen werden.

- **Augenlidödem**

Packungsbeilage

Die Packungsbeilage soll entsprechend aktualisiert werden, um „**Schwellung des Augenlids**“ widerzuspiegeln.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03.11.2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02.01.2020