

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za botulinski toksin tip A, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nositelj odobrenja dostavio je ocjenu pregleda prijave edema vjeđe u indikaciji kronične migrene. Nositelj odobrenja zabilježio je nekoliko slučajeva u kojima se edem vjeđe razvio u vremenskoj povezanosti s primjenom lijeka BOTOX u indikaciji kronične migrene te, nadalje, nekoliko slučajeva pozitivnog *rechallenge-a* u kojima se edem ponovno javio prilikom sljedeće primjene lijeka BOTOX. Nositelj odobrenja tvrdio je da od 44 slučaja prijavljena u promatranom vremenskom razdoblju, od kojih nijedan nije bio ozbiljan, u 11 slučajeva postoje ometajući čimbenici, budući da se čini kako se u njima edem pojavio uz istodobnu primjenu lijekova za koje je poznato da uzrokuju periorbitalni edem ili edem lica. Međutim, nositelj odobrenja nije raspravio vrijeme primjene ovih dodatnih lijekova pod sumnjom (bolesnici su te lijekove mogli primjenjivati dugotrajno) te stoga nije moguće odrediti jesu li oni zbilja bili ometajući čimbenik u kontekstu razvoja nuspojave koja je predmetom ocjene. Za preostala 33 slučaja nositelj odobrenja je tvrdio da nema dovoljno informacija za ocjenu. Iako je edem vjeđe za indikaciju „blefarospazam, hemifacijalni spazam i povezane distonije“ te za glabelarne bore već naveden kao nuspojava, nositelj odobrenja smatrao je da se, zbog primjene nižih preporučenih doza u *corrugator* mišić, za indikaciju kronične migrene ne može uspostaviti uzročno-posljedična povezanost. Ipak, premda informacije o broju doza primijenjenih u specifična mjesta nisu poznate, ukupna prijavljena primjena u gore navedenim slučajevima spada u opseg ukupne preporučene doze za indikaciju kronične migrene od „155 do 195 jedinica, primijenjeno intramuskularno kao injekcije od 0,1 ml na 31 do 39 mjesta“. Za BOTOX je edem vjeđe trenutno naveden u indikaciji „blefarospazam“, kako je već spomenuto. Sveukupno, uzevši u obzir četiri prijavljena slučaja ponovnog javljanja nuspojave kod ponovljene primjene lijeka (*rechallenge-a*) i činjenicu da je riječ o nuspojavi koja je već navedena za druge indikacije sa sličnim mjestima injiciranja, od nositelja odobrenja traži se da „edem vjeđe“, kao nuspojavu zabilježenu kod primjene u indikaciji kronične migrene, doda u tablicu nuspojave koja odražava slučajeve dobivene iz postmarketinških izvora.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za botulinski toksin tip A, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) botulinski toksin tip A nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže botulinski toksin tip A trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

- Dio 4.8

U dijelu koji odražava slučajeve dobivene iz postmarketinških izvora, „Dodatne informacije“, potrebno je dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji oka“.

- **Edem vjede**

#### **Uputa o lijeku**

Uputu o lijeku potrebno je ažurirati u skladu s time, kako bi uključivala „**oticanje vjede**“.

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	03.11.2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	02.01.2020.