

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt A-tyyppin botuliinitoksiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija on toimittanut katsauksen silmäluomen turvotuksesta käyttöaiheessa krooninen migreeni. Myyntiluvan haltija on tunnistanut käyttöaiheessa krooninen migreeni useita tapauksia, joissa ilmeni silmäluomen turvotusta, jolla oli ajallinen yhteys BOTOX-valmisteen antoon. Lisäksi on tunnistettu useita tapauksia, joissa BOTOX-hoito oli keskeytetty, mutta turvotusta ilmeni uudelleen, kun hoito aloitettiin uudelleen keskeytyksen jälkeen. Myyntiluvan haltijan mukaan raportointiaikana havaituista 44 tapauksesta, jotka eivät olleet vakavia, 11 tapaukseen liittyi sekoittavia tekijöitä, sillä tapaukset vaikuttivat ilmenevän sellaisten lääkevalmisteiden annon yhteydessä, joiden tiedetään aiheuttavan periorbitaalista tai kasvojen turvotusta. Myyntiluvan haltija ei kuitenkaan ole käsitellyt muiden epäiltyjen lääkevalmisteiden antoajankohtaa (valmisteiden käyttö on saattanut olla pitkäkestoista), joten ei ole mahdollista määrittää, ovatko ne aidosti sekoittavia tekijöitä nyt arvioitavan haittavaikutuksen osalta. Lopuissa 33 tapauksessa myyntiluvan haltija katsoi, että tiedot eivät riitä arviointiin. Myyntiluvan haltija toteaa, että vaikkakin silmäluomen turvotus on mainittu haittavaikutuksena käyttöaiheessa blefarospasmi, hemifasiaalinen spasmi ja näihin liittyvät dystoniat sekä käyttöaiheessa glabellaariuurteet, kroonisen migreenin käyttöaiheessa corrugator-lihakseen tarkoitetut pienemmät suositusannokset eivät tue syy-yhteyttä. Kuitenkin vaikkakaan ei ole tietoa annoksista spesifisiin kohteisiin, edellä mainituissa tapauksissa raportoitu annettu kokonaisuus vastaa yleisesti kroonisen migreenin käyttöaiheeseen suositeltua annosta 155–195 yksikköä lihakseen 0,1 ml:n annoksina 31–39 injektiokohtaan. Kuten todettu, BOTOXin osalta silmäluomen turvotus on tällä hetkellä mainittu vain käyttöaiheessa blefarospasmi. Kaiken kaikkiaan kun otetaan huomioon neljä ilmoitettua tapausta, joissa oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen, sekä se, että haittavaikutus on ilmoitettu muiden sellaisten käyttöaiheiden yhteydessä, joissa käytetään vastaavia injektiokohtia, myyntiluvan haltijaa pyydetään huomioimaan silmäluomen turvotus haittavaikutuksena kroonisen migreenin käyttöaiheen osalta taulukossa, jossa kuvataan myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

A-tyyppin botuliinitoksiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että A-tyyppin botuliinitoksiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin A-tyyppin botuliinitoksiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

#### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokan Silmät alle ja sisällytettävä kohtaan Lisätietoja, jossa kerrotaan markkinoille tulon jälkeisistä lähteistä saaduista haittavaikutusilmoituksista:

- **Silmäluomen turvotus**

#### **Pakkausseloste**

Pakkausseloste on päivitettävä niin, että siihen lisätään **silmäluomen turvotus**.

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuu 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3.11.2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2.1.2020