

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la toxine botulinique de type A, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le titulaire de l'AMM a fourni une synthèse des cas d'œdème palpébral dans l'indication de migraine chronique. Le titulaire de l'AMM a identifié un certain nombre de cas d'œdème palpébral avec une relation chronologique avec BOTOX dans le traitement de la migraine chronique. De plus, un rechallenge positif a été identifié pour un certain nombre de cas avec une réapparition de l'œdème suite à une réintroduction du traitement par BOTOX. Le titulaire de l'AMM a confirmé que sur les 44 cas non graves rapportés au cours de cette période d'analyse, la relation de causalité avec BOTOX était incertaine dans 11 cas car ils se sont produits lors de l'administration concomitante de médicaments connus pour causer un œdème péri-orbital ou facial. Toutefois, le titulaire de l'AMM n'a pas précisé le moment de l'administration des médicaments co-suspects (les patients peuvent avoir pris ces médicaments à long terme) et par conséquent il n'est pas possible de statuer s'ils sont de véritables facteurs confondants dans le cadre de l'évaluation de cet effet indésirable. En ce qui concerne les 33 cas restants, le titulaire de l'AMM a affirmé qu'il n'y avait pas assez d'informations pour une évaluation.

Tout en reconnaissant que l'œdème palpébral est un effet indésirable attendu dans le traitement du « blépharospasme, du spasme hémifacial et dystonies associées » ainsi que dans le traitement des rides glabellaires, le titulaire de l'AMM considère que les doses minimales recommandées dans le muscle corrugateur dans le traitement de la migraine chronique ne seraient pas en faveur d'une relation de causalité avec Botox.

Cependant, bien que les informations sur les doses injectées par site ne sont pas connues, la dose totale rapportée dans les cas susmentionnés respecte la dose globale recommandée pour l'indication de migraine chronique de « 155 à 195 unités, administrée par voie intramusculaire en injections de 0,1 ml sur 31 à 39 sites ». L'œdème palpébral est attendu avec BOTOX dans le traitement du «Blépharospasme» comme mentionné ci-dessus. Au total, compte tenu des quatre cas de rechallenge positif signalés et du fait qu'il s'agit d'un effet indésirable attendu dans d'autres indications avec des sites d'injection similaires, il est demandé au titulaire de l'AMM d'ajouter «œdème palpébral» en tant qu'effet indésirable dans l'indication de la migraine chronique et dans la rubrique des effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du médicament quelle que soit l'indication.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la toxine botulinique de type A, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la toxine botulinique de type A demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant la toxine botulinique de type A sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Le ou les effets secondaires suivants doivent être ajoutés sous la classe de systèmes d'organes Affections oculaires et doit être inclus dans les « informations supplémentaires » reflétant les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du médicament.

- **Œdème palpébral**

Notice

La notice doit être mis à jour en conséquence afin de refléter « **gonflement de la paupière** ».

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	03/11/2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	02/01/2020