

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor botulinumtoxine type A, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een beoordeling gegeven voor ooglidooedeem in de indicatie chronische migraine. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft een aantal gevallen geïdentificeerd bij de indicatie chronische migraine waarbij ooglidooedeem zich ontwikkeld heeft binnen een temporele associatie met BOTOX-toediening en bovendien zijn er een aantal gevallen van positieve rechallenge geïdentificeerd waarbij er opnieuw oedeem optrad na een volgende BOTOX-behandeling. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft geargumenteed dat van de 44 niet-ernstige gevallen die tijdens het interval werden gemeld, 11 gevallen “confounded” waren aangezien ze leken op te treden bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze periorbitaal of gezichtsoedeem veroorzaken, maar de houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft het tijdstip van de toediening van de medeverdachte geneesmiddelen niet besproken (patiënten kunnen deze langdurig hebben genomen) en daarom is het niet mogelijk om te bepalen of het echte confounders zijn in de context van de bijwerking onder evaluatie. Voor de overige 33 gevallen heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen geargumenteed dat er onvoldoende informatie is voor beoordeling. Hoewel de MAH erkent dat ooglidooedeem reeds wordt vermeld als een bijwerking voor de indicatie ‘blefarospasme, hemifaciale spasme en geassocieerde dystonieën’ en voor glabellalijnen, is de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van mening dat de lagere aanbevolen doses in de musculus corrugator voor de indicatie chronische migraine geen ondersteuning zouden bieden voor een causaal verband. Hoewel informatie over doses op specifieke plaatsen niet bekend is, valt de totale gerapporteerde toediening in de bovengenoemde gevallen echter binnen de totale aanbevolen dosis voor de indicatie chronische migraine van ‘155 tot 195 eenheden, intramusculair toegediend als injecties van 0,1 ml op 31 tot 39 plaatsen’. Voor BOTOX wordt ooglidooedeem momenteel alleen vermeld onder de indicatie ‘blefarospasme’ zoals vermeld. Over het algemeen, gezien de vier gerapporteerde gevallen van rechallenge, en het feit dat dit een gelabelde bijwerking is voor andere indicaties met vergelijkbare injectieplaatsen, wordt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gevraagd om ‘ooglidooedeem’ als bijwerking te vermelden voor de indicatie chronische migraine en in de tabel met bijwerkingen die gevallen weergeeft die zijn ontvangen uit bronnen sinds het geneesmiddel in de handel is gebracht.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor botulinumtoxine type A is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) botulinumtoxine type A bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die botulinumtoxine type A bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Oogaandoeningen en moet(en) worden opgenomen onder de 'Aanvullende informatie' die bijwerkingen weergeeft van bronnen na het op de markt brengen.

- **Ooglidoedeem**

Bijsluiter

De bijsluiter moet in lijn worden aangepast en '**Zwelling van het ooglid**' vermelden.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	03/11/2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	02/01/2020