

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelsen(e)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for botulinumtoksin type A er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Innehaver av markedsføringstillatelsen leverte en gjennomgang av øyelokksødem ved indikasjonen kronisk migrene. Innehaver av markedsføringstillatelsen har identifisert en rekke tilfeller ved indikasjonen kronisk migrene hvor øyelokksødem oppsto med en tidsmessig sammenheng med administrasjon av BOTOX, og i tillegg har det blitt identifisert en rekke tilfeller av positiv gjentatt provokasjon (rechallenge), hvor det var gjentatt forekomst av ødem etter en påfølgende BOTOX-behandling. Innehaver av markedsføringstillatelsen har argumentert for at blant de 44 ikke-alkvorlige tilfellene rapportert i perioden, hadde 11 andre medvirkende årsaker, ettersom de oppsto ved samtidig administrasjon av legemidler som kan gi periorbitalt eller ansiktsødem. Innehaver av markedsføringstillatelsen har imidlertid ikke diskutert varigheten av samtidig administrasjon av de aktuelle legemidlene (pasienter kan ha stått på disse over lang tid), og det er derfor ikke mulig å fastslå om de er reelle medvirkende faktorer med hensyn til bivirkningen som er under evaluering. For de resterende 33 tilfellene har innehaver av markedsføringstillatelsen argumentert for at det ikke foreligger tilstrekkelig informasjon for vurdering. Selv om det erkjennes at øyelokksødem allerede er oppført som en bivirkning ved indikasjonen "blefarospasme, hemifacial spasme og assosierte dystonier" og ved glabellalinjer, anser innehaver av markedsføringstillatelsen at de lavere anbefalte dosene i corrugator-muskelen ved indikasjonen kronisk migrene ikke vil støtte en årsakssammenheng. Selv om informasjon om dosene til spesifikke steder ikke er kjent, er imidlertid total rapportert administrasjon i ovennevnte tilfeller innenfor total anbefalt dose ved indikasjonen kronisk migrene på "155 til 195 enheter administrert intramuskulært som 0,1 ml injeksjoner på 31 til 39 steder". For BOTOX er øyelokksødem som nevnt kun oppført under indikasjonen "blefarospasme". Totalt sett, gitt de fire rapporterte tilfellene av rechallenge, og det faktum at dette er en oppført bivirkning ved andre indikasjoner med tilsvarende injeksjonssteder, bes innehaver av markedsføringstillatelsen om å angi "øyelokksødem" som en bivirkning ved indikasjonen kronisk migrene i bivirkningstabellen som angir tilfeller mottatt fra kilder etter markedsføring.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for botulinumtoksin type A mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder botulinumtoksin type A er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne ene PSUR-vurderingen skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder botulinumtoksin type A er godkjent i EU, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II
Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføyes under organklasser systemet Øyesykdommer og bør tas med under "Ytterligere informasjon" som gjenspeiler bivirkninger mottatt fra kilder etter markedsføring.

- **Øyelokksødem**

Pakningsvedlegg

Pakningsvedlegget skal oppdateres tilsvarende med **"Hevelse i øyelokket"**.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2019, CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	03/11/2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	02/01/2020