

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for botulinum type A-neurotoksin (150 kD) uden kompleksdannende proteiner er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige data om iatrogen botulisme og en plausibel virkningsmekanisme fra litteraturen og spontane rapporter konkluderede PRAC, at produktinformationen for lægemidler indeholdende botulinum type A-neurotoksin (150 kD) uden kompleksdannende proteiner bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for botulinum type A-neurotoksin (150 kD) uden kompleksdannende proteiner er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende botulinum type A-neurotoksin (150 kD) uden kompleksdannende proteiner forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Produktresumé

Pkt. 4.4

Lokal og fjernspredning af toksinets effekt

Bivirkninger kan opstå på grund af fejlplacerede injektioner af botulinum type A-neurotoksin, der midlertidigt paralyserer nærliggende muskelgrupper. Store doser kan lamme muskler fjernt fra injektionsstedet.

Der er indberettet bivirkninger, som kunne være forbundet med spredning af botulinum type A-toksin til steder fjernt fra injektionsstedet (se pkt. 4.8). Nogle af disse bivirkninger kan være livstruende, og der er indberettet dødsfald, som i visse tilfælde var forbundet med dysfagi, pneumoni og/eller signifikant svækkelse.

Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan opleve voldsom muskelsvaghed. **Der er indberettet tilfælde af iatrogen botulisme efter injektion af botulinumtoksin-produkter.** Patienter eller deres omsorgspersoner bør rådgives om, at de omgående skal søge lægehjælp, hvis **patienten oplever tegn eller symptomer på spredning af botulinumtoksinets effekt eller, hvis** der opstår synke-, tale- eller vejrtrækningsbesvær (**se pkt. 4.9**).

Der er også indberettet dysfagi efter injektion andre steder end i halsmuskulaturen.

Pkt. 4.9

Symptomer på overdosering

Øgede doseringer af botulinum type A-neurotoksin kan resultere i udtalt neuromuskulær paralyse fjernt fra injektionsstedet med en række forskellige symptomer. Symptomerne kan omfatte generel svækkelse, ptose, diplopi, vejrtrækningsbesvær, talebesvær, lammelse af åndedrætsmusklerne eller synkebesvær, der kan føre til aspirationspneumoni.

Tiltag i tilfælde af overdosering

I tilfælde af overdosering **eller spredning af toksinet** bør patienten monitoreres af en læge for symptomer på voldsom muskelsvaghed eller muskellammelse. Symptombehandling gives efter behov. I tilfælde af lammelse af åndedrætsmusklerne kan der være behov for at understøtte vejrtrækningen.

Indlægsseddel

Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Bivirkninger kan opstå på grund af fejlplacerede injektioner af botulinum type A-neurotoksin, der midlertidigt lammer nærliggende muskelgrupper. Der foreligger meget sjældne indberetninger af bivirkninger, som kan være forbundet med spredning af toksin fjernt fra injektionsstedet **og botulisme** som giver symptomer, der ligner bivirkninger ved botulinum type A-toksin (f.eks. **dobbeltsyn, sløret syn og/eller hængende øjenlåg, besvær med at tale eller trække vejret,** voldsom muskelsvaghed,

synkebesvær eller mad og drikke, der ved et uheld kommer ned i luftvejene). Patienter, der får de anbefalede doser, kan opleve voldsom muskelsvaghed.

[...]

Kontakt straks din læge for at få lægehjælp, hvis du får et af følgende symptomer:

- besvær med at trække vejret, synke eller tale

Relfydess

Produktresumé

Pkt. 4.4

Spredning af toksinets virkning

Sikkerhedsdata post-marketing fra andre godkendte botulinumtoksin-produkter tyder på, at virkninger af botulinumtoksinet (for eksempel diplopi, sløret syn og ptose) kan observeres ud over det lokale injektionssted (se pkt. 4.8). **Der er indberettet tilfælde af iatrogen botulisme efter injektion af botulinumtoksin-produkter.** Desuden er der i meget sjældne tilfælde rapporteret om bivirkninger af botulinumtoksin, der kan være forbundet med spredning af toksinets effekt fjernt fra injektionsstedet, og som indbefatter asteni, generaliseret muskelsvækkelse, dysfagi, dysfoni, dysartri, urininkontinens samt vejrtrækningsbesvær. Disse symptomer svarer til botulinumtoksins virkningsmekanisme og er blevet indberettet timer til uger efter injektion.

Synke- og vejrtrækningsbesvær kan være livstruende, og der har været rapporter om dødsfald forbundet med spredning af toksinets virkninger. Patienter med eksisterende synke- eller vejrtrækningsbesvær kan være mere modtagelige over for disse komplikationer. Mere specifikt er der efter behandling med botulinumtoksin indberettet meget sjældne tilfælde af dødsfald hos patienter med dysfagi, pneumopati eller signifikant asteni. Relfydess anbefales derfor ikke til sådanne patienter. Patienten eller omsorgsgiveren skal tilrådes at kontakte en læge øjeblikkeligt, hvis **patienten oplever tegn eller symptomer på spredning af botulinumtoksinets effekt eller, hvis** patienten får problemer med at synke, tale eller trække vejret **(se pkt. 4.9).**

Pkt. 4.9

Overdosering

Overdosering kan medføre fjern og markant neuromuskulær lammelse med flere forskellige symptomer. Respiratorisk støtte kan være nødvendig, hvis overdosering medfører åndedrætslammelse. I tilfælde af overdosering **eller spredning af toksinet** skal patienten monitoreres i flere uger for eventuelle tegn og/eller symptomer på svær muskelsvækkelse eller muskellammelse. Symptomatisk behandling kan være påkrævet.

Symptomerne på overdosering ses ikke nødvendigvis umiddelbart efter injektion.

Indlæggelse på hospitalet bør overvejes for patienter med symptomer på overdosering af botulinumtoksin (fx en kombination af muskelsvækkelse, ptose, diplopi, synke- og talebesvær eller åndedrætslammelse).

Indlægsseddel

Afsnit 2

Særlige advarsler

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om bivirkninger af botulinumtoksin, der kan være forbundet med spredning af toksinets effekt fjernt fra injektionsstedet **og botulisme** (for eksempel **dobbeltsyn, sløret syn og/eller hængende øjenlåg, voldsom muskelsvaghed**, synkebesvær; man får mad/drikke galt i halsen eller hoster ved synkning; talebesvær eller vejrtrækningsbesvær). Disse symptomer er indberettet timer til uger efter injektionen. Søg straks læge, hvis du får problemer med at synke, tale eller trække vejret.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i september 2025
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	02.11.2025
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	01.01.2026