

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für „Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kDa), frei von Komplexproteinen“ wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur und spontanen Meldungen über iatrogenen Botulismus und eines plausiblen Wirkmechanismus kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die „Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kDa), frei von Komplexproteinen“ enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kDa), frei von Komplexproteinen“ der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die „Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kDa), frei von Komplexproteinen“ enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## **XEOMIN/BOCOUTURE**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

#### Abschnitt 4.4

##### Lokale und entfernte Ausbreitung der Toxinwirkung

Nebenwirkungen können durch falsch platzierte Injektionen von Botulinum Neurotoxin Typ A hervorgerufen werden, welche zeitweise nahe gelegene Muskeln lähmen. Hohe Dosen können eine Lähmung von Muskeln hervorrufen, die von der Injektionsstelle entfernt sind.

Es wurden Nebenwirkungen berichtet, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Botulinumtoxins Typ A an vom Injektionsort entfernten Stellen in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.8). Einige davon können lebensgefährlich sein. Es gibt Berichte mit tödlichem Ausgang, die in manchen Fällen mit Dysphagie, Pneumonie und/oder ausgeprägten Schwächezuständen assoziiert waren.

Bei mit therapeutischen Dosen behandelten Patienten kann eine übermäßige Muskelschwäche auftreten. **Fälle von iatrogenem Botulismus wurden nach der Injektion von Botulinumtoxinprodukten berichtet.** Patienten bzw. pflegende Personen sind darauf hinzuweisen, dass unverzüglich medizinische Hilfe anzufordern ist, wenn **sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf eine Ausbreitung der Botulinumtoxinwirkung hindeuten oder wenn** Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten **(siehe Abschnitt 4.9).**

Über Dysphagie wurde auch nach Injektionen berichtet, die nicht in die zervikale Muskulatur erfolgten.

#### Abschnitt 4.9

##### Symptome einer Überdosierung

Erhöhte Dosen von Botulinum Neurotoxin Typ A können von der Injektionsstelle entfernte und ausgeprägte neuromuskuläre Lähmungen mit einer Vielzahl von Symptomen erzeugen. Symptome können allgemeine Schwäche, Ptosis, Diplopie, Atem- und Sprechstörungen, Parese der Atemmuskulatur oder Schluckbeschwerden sein, in deren Folge eine Aspirationspneumonie auftreten kann.

##### Maßnahmen bei Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung **oder einer Ausbreitung des Toxins** sollte der Patient medizinisch auf Symptome übermäßiger Muskelschwäche oder Muskelparese überwacht werden. Eine symptomatische Behandlung könnte möglicherweise notwendig sein. Assistierte Beatmung kann erforderlich sein, wenn eine Paralyse der Atemmuskulatur auftritt.

## Packungsbeilage

### Abschnitt 2

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nebenwirkungen können durch falsch platzierte Injektionen von Botulinum Neurotoxin Typ A hervorgerufen werden, welche zeitweise nahe gelegene Muskeln lähmen. Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Verteilung des Toxins an vom Anwendungsort entfernten Stellen **und mit Botulismus** in Zusammenhang stehen und deren Symptome der Wirkung von Botulinumtoxin Typ A gleichen, wurden sehr selten berichtet (z. B. **Doppeltsehen, verschwommenes Sehen und/oder herabhängende Augenlider, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Atmen,** übermäßige Muskelschwäche, Schwierigkeiten beim Schlucken oder versehentliches Verschlucken von Essen oder Flüssigkeit in die Atemwege). Bei Patienten, die die empfohlenen Dosen erhalten, kann eine übersteigerte Muskelschwäche auftreten.

[...]

Verständigen Sie Ihren Arzt und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Atem-, Schluck- oder Sprechstörungen

#### Relfydess

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

### Abschnitt 4.4

#### Ausbreitung der Toxinwirkung

Daten zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen von anderen zugelassenen Botulinum-Toxin-haltigen Arzneimitteln deuten darauf hin, dass die Wirkungen von Botulinum-Toxin (wie Doppeltsehen, verschwommenes Sehen und Ptosis) auch über die lokale Injektionsstelle hinaus beobachtet werden können (siehe Abschnitt 4.8). **Fälle von iatrogenem Botulismus wurden nach der Injektion von Botulinumtoxinprodukten berichtet.** Darüber hinaus wurden sehr selten Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung der Toxinwirkung über die Injektionsstelle hinaus zusammenhängen, bei Botulinum-Toxin berichtet. Diese können Asthenie, generalisierte Muskelschwäche, Dysphagie, Dysphonie, Dysarthrie, Harninkontinenz und Atembeschwerden umfassen. Diese Symptome stimmen mit dem Wirkmechanismus von Botulinum-Toxinen überein und sind Stunden bis Wochen nach der Injektion aufgetreten.

Schluck- und Atembeschwerden können lebensbedrohlich sein, und es gibt Berichte über Todesfälle im Zusammenhang mit der Ausbreitung der Toxinwirkung. Patienten mit vorbestehenden Schluck- oder Atembeschwerden können anfälliger für diese Komplikationen sein. Insbesondere wurden nach der Behandlung mit Botulinum-Toxin sehr selten Todesfälle bei Patienten mit Dysphagie, Pneumopathie oder erheblicher Asthenie berichtet. Daher wird Relfydess bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Patienten oder Betreuer sollten darauf hingewiesen werden, wenn **sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf eine Ausbreitung der Botulinumtoxinwirkung hindeuten oder** wenn Schluck-, Sprach- oder Atembeschwerden auftreten, sofort einen Arzt aufzusuchen (**siehe Abschnitt 4.9).**

## Abschnitt 4.9

### Überdosierung

Überhöhte Dosen können zu weitreichenden und tiefgreifenden neuromuskulären Lähmungen mit einer Vielzahl von Symptomen führen. Wenn überhöhte Dosen zu einer Lähmung der Atemmuskulatur führen, kann eine unterstützende Beatmung erforderlich sein. Im Falle einer Überdosierung **oder einer Ausbreitung des Toxins** muss der Patient mehrere Wochen ärztlich auf Anzeichen/Symptome einer übermäßigen Muskelschwäche oder einer Muskellähmung überwacht werden. Eine symptomorientierte Behandlung kann nötig sein. Symptome einer Überdosierung treten möglicherweise nicht unmittelbar nach einer Injektion auf. Eine Einweisung in ein Krankenhaus sollte bei Patienten mit Symptomen einer Botulinum-Toxin-Überdosierung erwogen werden (z. B. eine Kombination aus Muskelschwäche, Ptosis, Diplopie, Schluck- und Sprechstörungen oder Lähmung der Atemmuskulatur).

### **Packungsbeilage**

## Abschnitt 2

### Besondere Warnhinweise

Sehr selten wurde während der Anwendung von Botulinum-Toxin über Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung der Toxinwirkung über die Injektionsstelle hinaus **und mit Botulismus** zusammenhängen (z. B. **Doppeltsehen, verschwommenes Sehen und/oder herabhängende Augenlider, übermäßige Muskelschwäche**, Schluckbeschwerden, Husten und Erstickungsanfälle beim Schlucken, Sprech- oder Atembeschwerden), berichtet. Diese Symptome wurden Stunden bis Wochen nach der Injektion berichtet. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Schwierigkeiten beim Schlucken, Sprechen oder Atmen haben.

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

|                                                                                                                                              |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im September 2025 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 02.11.2025                         |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 01.01.2026                         |