

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (außer zentral zugelassene Arzneimittel) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts verfügbarer Daten zu iatrogenem Botulismus aus der Literatur und spontanen Meldungen sowie unter Berücksichtigung eines plausiblen Wirkmechanismus kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (außer zentral zugelassene Arzneimittel) enthalten, entsprechend angepasst 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 Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (außer zentral zugelassene Arzneimittel) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (außer zentral zugelassene Arzneimittel) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

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

BOTOX

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Nebenwirkungen, die mit der Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.8), gelegentlich tödlich verliefen und in einigen Fällen mit Dysphagie, Pneumonie und/oder ausgeprägten Schwächezuständen assoziiert waren, wurden berichtet. Die Symptome sind mit dem Wirkmechanismus von Botulinum-Toxin konsistent und wurden Stunden bis Wochen nach der Injektion berichtet.

Fälle von iatrogenem Botulismus wurden nach der Injektion von Botulinumtoxinprodukten gemeldet. Patienten und Pflegepersonal sollten angewiesen werden, umgehend ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf eine Ausbreitung der Botulinumtoxinwirkung hindeuten oder wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.9).

Das Risiko von Symptomen **durch die Ausbreitung des Toxins** ist wahrscheinlich bei den Patienten am größten, die an Grund- und Begleiterkrankungen leiden, die sie anfälliger für diese Symptome machen (inklusive Kinder und Erwachsene, die wegen Spastizität behandelt werden) und die mit hohen Dosierungen behandelt werden.

Bei Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, kann auch eine übersteigerte Muskelschwäche auftreten.

Abschnitt 4.9

Anzeichen einer Überdosierung treten nicht unmittelbar nach einer Injektion auf. Nach versehentlicher Injektion oder Ingestion oder vermuteter Überdosierung **oder Ausbreitung des Toxins** muss der Patient über mehrere Tage hinsichtlich Anzeichen und Symptome von allgemeiner Schwäche oder Muskelparalyse medizinisch überwacht werden. Bei Patienten, die Symptome einer Vergiftung mit Botulinumtoxin Typ A zeigen (generalisierte Schwäche, Ptose, Doppeltsehen, Störungen beim Schlucken und Sprechen oder eine Parese der Atemmuskulatur), sollte eine Krankenhauseinweisung in Erwägung gezogen werden.

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Kontaktieren Sie selbst oder Ihre Pflegekräfte sofort Ihren Arzt und suchen Sie medizinische Behandlung, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Schlucken oder Sprechen

[...]

Es wurden Nebenwirkungen berichtet, die mit der Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen **und mit Botulismus** in Zusammenhang stehen könnten (z. B. **Doppeltsehen, verschwommenes Sehen und/oder herabhängende Augenlider, Schwierigkeiten beim Atmen oder Sprechen, übermäßige Muskelschwäche, Schwierigkeiten beim Schlucken oder versehentliches Verschlucken von Essen oder Flüssigkeit in die Atemwege**). Diese Nebenwirkungen können leicht bis schwer sein, einer Behandlung bedürfen und in manchen Fällen tödlich sein. Dieses besondere Risiko ist bei den Patienten am größten, die an Grunderkrankungen leiden, die sie anfälliger für diese Symptome machen.

VISTABEL

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.8), wurden mit Botulinum-Toxin sehr selten berichtet. Bei Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, kann eine übersteigerte Muskelschwäche auftreten. Probleme beim Schlucken und mit der Atmung sind als schwerwiegend einzustufen und können zum Tode führen. Die Injektion von VISTABEL wird bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Dysphagie und Aspiration nicht empfohlen. **Fälle von iatrogenem Botulismus wurden nach der Injektion von Botulinumtoxinprodukten gemeldet.** Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sofort der Arzt zu verständigen 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).**

Abschnitt 4.9

Symptome einer Überdosierung treten nicht unmittelbar nach einer Injektion auf. Nach versehentlicher Injektion oder Ingestion, **oder bei Verdacht auf Überdosierung oder Ausbreitung des Toxins,** muss der Patient mehrere Tage medizinisch auf Anzeichen und Symptome einer allgemeinen Muskelschwäche oder Muskellähmung überwacht werden. Eine Einweisung in die Klinik sollte bei Patienten erwogen werden, bei denen Symptome einer Vergiftung mit Botulinum-Toxin Typ A festgestellt werden (allgemeine Schwäche, Ptosis, Diplopie, Schluck- und Sprachstörungen oder Lähmung der Atemmuskulatur).

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen **und mit Botulismus** in Zusammenhang stehen, wurden mit Botulinum-Toxin sehr selten berichtet (z. B. **Doppeltsehen, verschwommenes Sehen und/oder herabhängende Augenlider, Schwierigkeiten beim Atmen oder Sprechen, 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.

Suchen Sie sofort einen Arzt auf,

- wenn es für Sie nach der Behandlung schwierig ist, zu sprechen oder zu atmen.

Letybo

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Lokale oder von der Anwendungsstelle entfernte Ausbreitung der Wirkung des Toxins

In sehr seltenen Fällen wurden bei Anwendung von Botulinum-Toxin Nebenwirkungen gemeldet, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Toxins an Stellen entfernt von der Anwendungsstelle im

Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, kann eine verstärkte Muskelschwäche auftreten.

Schluck- und Atembeschwerden sind schwerwiegend und können zum Tod führen. Die Injektion von Letybo wird bei Patienten mit Dysphagie und Aspiration in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

Fälle von iatrogenem Botulismus wurden nach der Injektion von Botulinumtoxinprodukten gemeldet.
Den Patienten ist anzuraten, sich **bei Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Ausbreitung der Botulinumtoxinwirkung hindeuten oder** bei Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen sofort an einen Arzt zu wenden **(siehe Abschnitt 4.9).**

Abschnitt 4.9

Behandlung einer Überdosierung

Bei versehentlicher Injektion oder Einnahme, **oder bei Verdacht auf Überdosierung oder Ausbreitung des Toxins,** sollte der Patient ärztlich auf Anzeichen und Symptome einer allgemeinen Schwäche oder Muskellähmung überwacht werden. Bei Patienten mit Symptomen einer Vergiftung mit Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph. Eur.) (generalisierte Schwäche, Ptose, Doppeltsen, Schluck- und Sprechstörungen oder Parese der Atemmuskulatur) sollte eine stationäre Aufnahme in Betracht gezogen werden.

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Nebenwirkungen aufgrund einer Ausbreitung von Botulinumtoxin an Stellen entfernt von der Injektionsstelle **und Botulismus**, ~~wie zum Beispiel~~ **(z.B. Doppeltsen, verschwommenes Sehen und/oder herabhängende Augenlider, Schwierigkeiten beim Atmen oder Sprechen,** übermäßige Muskelschwäche, **Schwierigkeiten beim Schlucken, oder versehentliches Verschlucken von Essen oder Flüssigkeit in die Atemwege)** wurden sehr selten **mit Botulinumtoxin** berichtet. Schluck- und Atembeschwerden sind schwerwiegend und können zum Tod führen. Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie Probleme 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:	2. November 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	1. Januar 2026