

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt A-tyypin botuliinitoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja, sisältäviä valmisteita koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavilla olevat tiedot iatrogeenisesta botulismista ja todennäköisestä vaikutusmekanismista PRAC:n johtopäätös oli, että A-tyypin botuliinitoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja, sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

A-tyypin botuliinitoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja, koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että A-tyypin botuliinitoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja, sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

XEOMIN/BOCOUTURE

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Paikallinen ja kauas antopaikasta levinnyt toksinivaikutus

Väärin kohdistetusta A-tyyppin botuliinitoksiini-injektiosta aiheutuvana haittavaikutuksena saattaa esiintyä läheisten lihasryhmien tilapäinen paralyysi. Suuret annokset saattavat aiheuttaa kaukana injektion antopaikasta sijaitsevien lihasten paralyysin.

Haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä A-tyyppin botuliinitoksiinin leviämiseen kauas antopaikasta, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Osa näistä voi olla hengenvaarallisia ja joissakin tapauksissa näiden on raportoitu johtaneen kuolemaan, jolloin osaan tapauksista liittyi nielemishäiriöitä, keuhkokuumetta ja/tai huomattavaa heikkokuntoisuutta.

Hoitoannoksia saavilla potilailla voi ilmetä voimakasta lihasheikkoutta. **Botuliinitoksiinivalmisteiden injisoinnin jälkeen on raportoitu iatrogeenista botulismia.** Potilaita tai heidän hoitajiaan on neuvottava, että jos **potilaalle ilmaantuu mitä tahansa levinneeseen botuliinitoksiinivaikutukseen sopivia oireita tai löydöksiä tai jos** potilaalle ilmaantuu nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä, on hakeuduttava heti lääkärinhoitoon **(ks. kohta 4.9).**

Nielemisvaikeuksia on raportoitu tapauksissa, joissa injektio on annettu muualle kuin kaulan lihaksiin.

Kohta 4.9

Yliannostuksen oireet

A-tyyppin botuliinitoksiinin suuret annokset voivat aiheuttaa huomattavan neuromuskulaarisen paralyysin ja monenlaisia siihen liittyviä oireita kaukana injektion antokohdasta. Oireita voivat olla yleinen heikotus, ptoosi, kaksoiskuvat, hengitysvaikeudet ja puhevaikeudet, hengityslihasten halvaus tai nielemisvaikeudet, jotka voivat johtaa aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

Toimenpiteet yliannostustapauksissa

Yliannostuksen **tai toksinin leviämisen** yhteydessä potilaan on oltava lääkärin seurannassa voimakkaan lihasheikkouden tai lihasten paralyysin oireiden havaitsemiseksi. Oireenmukainen hoito saattaa olla tarpeen. Jos hengityslihakset halvaantuvat, hengityksen tukeminen saattaa olla tarpeen.

Pakkausseloste

Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Väärin kohdistetusta A-tyyppin botuliinitoksiini-injektiosta mahdollisesti aiheutuvana haittavaikutuksena saattaa esiintyä läheisten lihasryhmien tilapäinen lamaantuminen. Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä toksinin leviämiseen kauas injektio kohdasta **ja botulismiin** ja joissa oireet vastaavat A-tyyppin botuliinitoksiinin vaikutuksia, on raportoitu (esim. **kahtena näkemistä, näön hämärtymistä ja/tai silmäluomien riippumista, puhevaikeuksia ja hengitysvaikeuksia**, voimakasta lihasheikkoutta, nielemisvaikeuksia tai ruuan tai juoman joutumista

vahingossa hengitysteihin). Valmistetta suositeltuina annoksina saaneilla potilailla saattaa esiintyä voimakasta lihasten heikkoutta.

[...]

Ota yhteyttä lääkäriin ja hakeudu heti hoitoon, jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista:

- hengitys-, nielemis- tai puhevaikeuksia

Relfydess

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Toksiinin vaikutuksen leviäminen

Markkinoille tulon jälkeiset turvallisuustiedot muista hyväksytyistä botuliinitoksiinivalmisteista viittaavat siihen, että botuliinitoksiinin vaikutuksia (kuten kahtena näkeminen, näön sumeneminen ja riippuluomi) voidaan havaita myös muualla kehossa kuin paikallisesti annetun pistoksen pistoskohdassa (ks. kohta 4.8). **Botuliinitoksiinivalmisteiden injisoinnin jälkeen on raportoitu iatrogeenista botulismia.** Lisäksi botuliinitoksiinin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin toksiinin vaikutuksen leviämiseen etäälle pistoskohdasta mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia, joita voivat olla voimattomuus, yleistynyt lihasheikkous, nielemisvaikeudet, dysfonia, dysartria, virtsankarkailu ja hengitysvaikeudet. Nämä oireet ovat yhdenmukaisia botuliinitoksiinin vaikutusmekanismin kanssa, ja niitä on raportoitu tuntien tai viikkojen kuluttua pistoksesta.

Nielemis- ja hengitysvaikeudet voivat olla henkeä uhkaavia, ja toksiinin vaikutusten leviämiseen on raportoitu liittyneen kuolemia. Potilaat, joilla on ennestään nielemis- tai hengitysvaikeuksia, voivat olla alttiimpia näille komplikaatioille. Botuliinitoksiinihoidon jälkeen on raportoitu hyvin harvoin kuolemantapauksia, joissa potilaalla on ollut nielemishäiriö, keuhkosairaus tai merkittävää voimattomuutta. Siksi Relfydess-valmistetta ei suositella näille potilaille.

Potilaita tai heitä hoitavia henkilöitä on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos **potilaalle ilmaantuu mitä tahansa levinneeseen botuliinitoksiinivaikutukseen sopivia oireita tai löydöksiä tai jos** potilaalla ilmenee nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä (**ks. kohta 4.9**).

Kohta 4.9

Yliannostus

Liian suurten annosten käyttäminen voi aiheuttaa etäällä antokohdasta ilmenevän ja voimakkaan hermo-lihashalvauksen, johon liittyy monenlaisia oireita. Hengityksen tukeminen voi olla tarpeen, jos hengityslihakset halvaantuvat liian suurten annosten käytön seurauksena. Yliannostuksen **tai toksiinin leviämisen** yhteydessä lääkärin on seurattava potilasta useiden viikkojen ajan liiallisen lihashalvauksen tai lihashalvauksen oireiden ja löydösten varalta. Oireenmukainen hoito voi olla tarpeen. Yliannostuksen oireet eivät välttämättä ilmene heti pistoksen jälkeen. Sairaalahoitoon ottamista on harkittava, jos potilaalla on botuliinitoksiinin yliannostuksen oireita (esim. seuraavien yhdistelmä: lihashalvaukset, riippuluomi, kahtena näkeminen, nielemis- ja puhehäiriöitä tai hengityslihasten halvaus).

Pakkausseloste

Kohta 2

Eritysvaroitukset

Botuliinitoksiinin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä toksiinin vaikutuksen leviämiseen etäälle pistoskohdasta **ja botulismiin** (esim. **kahtena näkeminen, näön hämärtyminen ja/tai silmäluomien riippuminen, voimakas lihasheikkous,** nielemisvaikeudet, yskiminen ja tukehtumisen tunne nieltäessä, puhe- tai hengitysvaikeudet). Näitä oireita on raportoitu tuntien tai viikkojen kuluttua pistoksesta. Hakeudu heti lääkärinhoitoon, jos sinulla on nielemis-, puhe- tai hengitysvaikeuksia.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuu 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	2. marraskuuta 2025
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	1. tammikuuta 2026