

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la neurotoxine botulinique de type A (150 kDa), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles dans la littérature et des notifications spontanées relatives au botulisme iatrogène, ainsi que d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC a conclu que les informations sur le produit des spécialités contenant la neurotoxine botulinique de type A (150 kDa) exempte de protéines complexantes doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la neurotoxine botulinique de type A (150 kDa) exempte de protéines complexantes, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant cette substance reste inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Résumé des caractéristiques du produit

Section 4.4

Diffusion locale ou à distance de la toxine

Des effets indésirables, liés à une injection de toxine botulinique de type A mal ciblée peuvent temporairement paralyser les muscles situés à proximité. De fortes doses peuvent causer une paralysie de muscles situés à distance du site d'injection.

Des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine botulinique de type A à distance du site d'administration, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Des cas de mise en jeu du pronostic vital et de décès lesquels dans certains cas, étaient associés à une dysphagie, une pneumonie et/ou une faiblesse extrême, ont été rapportés.

Les patients traités par des dose thérapeutiques peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive.

Des cas de botulisme iatrogène ont été rapportés après injection de produits contenant de la toxine botulinique. Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate **s'ils présentent des signes ou symptômes compatibles avec la diffusion de l'effet de la toxine botulinique** ou en cas de troubles de la déglutition, de troubles de l'élocution ou de troubles respiratoires **(voir rubrique 4.9).**

Des cas de dysphagie ont également été rapportés à la suite d'injections dans d'autres sites que les muscles du cou.

Section 4.9

Symptômes de surdosage

Des doses importantes de toxine botulinique de type A peuvent provoquer, par diffusion à distance du site d'injection, des paralysies neuromusculaires prononcées avec une variété de symptômes. Les symptômes peuvent se traduire par une faiblesse généralisée, un ptosis, une diplopie, des troubles de la respiration ou d'élocution, une paralysie des muscles respiratoires ou des troubles de la déglutition pouvant entraîner à une pneumopathie d'inhalation.

Mesures en cas de surdosage

En cas de surdosage **ou de diffusion de la toxine**, une surveillance médicale des symptômes évocateurs d'une faiblesse musculaire excessive ou de paralysie musculaire doit être mise en place. Un traitement symptomatique peut être nécessaire et une assistance respiratoire peut être requise en cas de paralysie des muscles respiratoires.

Notice

Section 2

Avertissements et précautions

En cas d'injection mal ciblée de neurotoxine botulinique de type A, des effets indésirables paralysant temporairement les muscles à proximité du site d'injection peuvent être observés. Ces effets

indésirables en relation avec une réelle diffusion de la toxine à distance du site d'injection **et à un botulisme** ont été très rarement rapportés (par exemple : **vision double, vision floue et/ou paupières tombantes, troubles de la parole ou de la respiration**, faiblesse musculaire excessive, difficultés ou troubles de la déglutition à l'origine de fausses routes de boissons ou de nourriture dans les voies aériennes). Les patients traités aux doses recommandées peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive.

[...]

Contactez immédiatement votre médecin pour une surveillance médicale si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- des difficultés à respirer, à déglutir, ou à parler.

Relfydess

Résumé des Caractéristiques du Produit

Section 4.4

Diffusion de l'effet de la toxine

Des données de sécurité post-commercialisation d'autres produits à base de toxine botulinique approuvés suggèrent, que des effets de la toxine botulinique (tels que la diplopie, la vision floue et le ptosis) peuvent être observés au-delà du site d'injection local (voir rubrique 4.8). **Des cas de botulisme iatrogène ont été rapportés après l'injection de produits contenant de la toxine botulinique.** De plus, des réactions indésirables potentiellement liés à la diffusion de l'effet de la toxine à distance du site d'injection ont été rapportés très rarement avec la toxine botulinique et peuvent inclure l'asthénie, la faiblesse musculaire généralisée, la dysphagie, la dysphonie, la dysarthrie, l'incontinence urinaire et les difficultés respiratoires. Ces symptômes sont cohérents avec le mécanisme d'action des toxines botuliniques et ont été signalés quelques heures à quelques semaines après l'injection.

Les troubles de la déglutition et respiratoires peuvent mettre la vie en danger et des cas de décès liés à la diffusion des effets de la toxine ont été rapportés. Les patients ayant des antécédents de troubles de déglutition ou respiratoires peuvent être plus susceptibles de présenter ces complications. Plus spécifiquement, après un traitement par toxine botulinique, des cas très rares de décès ont été signalés chez des patients présentant une dysphagie, une pneumopathie ou une asthénie significative. Par conséquent, RELFYDESS n'est pas recommandé chez ces patients.

Les patients ou les soignants doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin **en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une diffusion de l'effet de la toxine botulinique**, ou en cas de troubles de la déglutition, de l'élocution ou de troubles respiratoires (**voir rubrique 4.9**).

Section 4.9

Surdosage

L'administration de doses excessives de toxine botulinique est susceptible de produire une paralysie neuromusculaire distante et profonde associée à divers symptômes. Si le surdosage induit une paralysie des muscles respiratoires, des mesures de réanimation respiratoire peuvent s'avérer nécessaires. En cas de surdosage **ou de diffusion de la toxine**, une surveillance médicale du patient doit être instaurée pour plusieurs semaines pour rechercher d'éventuels symptômes de faiblesse musculaire excessive ou de paralysie musculaire. Un traitement symptomatique sera mis en œuvre si nécessaire.

Notice

Section 2

Mises en garde spéciales

Des effets indésirables potentiellement liés à la diffusion de l'effet de la toxine loin du site d'injection **et au botulisme** ont été rapportés très rarement avec la toxine botulinique (par exemple : **vision double, vision floue et/ou paupières tombantes, faiblesse musculaire excessive,** difficulté à avaler, toux et étouffement lors de la déglutition, difficulté à parler ou à respirer). Ces symptômes ont été signalés des heures à des semaines après l'injection.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	02/11/2025
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	01/01/2026