

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za botulinski neurotoksin tipa A (150 kD) koji ne sadrži proteinske komplekse, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontane prijave o jatrogenom botulizmu i vjerovatni mehanizam djelovanja, PRAC je zaključio da se informacije o lijeku za lijekove koji sadrže botulinski neurotoksin tipa A (150 kD) koji ne sadrže proteinske komplekse trebaju shodno tome izmijeniti.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za botulinski neurotoksin tipa A (150 kD) koji ne sadrži proteinske komplekse, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) botulinski neurotoksin tipa A (150 kD) koji ne sadrži proteinske komplekse nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~preertan~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Lokalno i udaljeno širenje učinka toksina

Nuspojave se mogu pojaviti zbog primjene botulinskog neurotoksina tipa A u pogrešno mjesto injiciranja s privremenom paralizom okolnih mišićnih grupa. Velike doze mogu uzrokovati paralizu u mišićima udaljenim od mjesta injiciranja.

Prijavljene su nuspojave vezane uz širenje botulinskog toksina tipa A udaljeno od mjesta primjene (vidjeti dio 4.8). Neke od njih mogu biti opasne po život i prijavljeni su smrtni slučajevi od kojih su neki bili povezani s disfagijom, pneumonijom i/ili značajnom slabošću.

Bolesnici liječeni terapijskim dozama mogu doživjeti pretjeranu mišićnu slabost. **Zabilježeni su slučajevi iatrogenog botulizma nakon ubrizgavanja lijekova s botulinskim toksinom.** Bolesnike ili njegovatelje treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave **bilo koji znakovi ili simptomi koji odgovaraju širenju učinka botulinskog toksina ili se pojave** poremećaji gutanja, govora ili disanja (**vidjeti dio 4.9**).

Također je prijavljena disfagija nakon injiciranja u druga mjesta osim cervikalne muskulature.

- Dio 4.9

Simptomi predoziranja

Povećane doze botulinskog neurotoksina tipa A mogu rezultirati izraženom neuromuskularnom paralizom udaljeno od mjesta injiciranja, s različitim simptomima. Simptomi mogu uključivati opću slabost, ptozu, diplopiju, poteškoće pri disanju i govoru, paralizu respiratornih mišića ili poteškoće pri gutanju što može rezultirati aspiracijskom pneumonijom.

Mjere u slučaju predoziranja

Bolesnika se u slučaju predoziranja **ili širenja toksina** mora medicinski pratiti na simptome pretjerane mišićne slabosti ili mišićne paralize. Možda će biti potrebno simptomatsko liječenje. U slučaju paralize respiratornih mišića bit će neophodna respiracijska potpora.

Uputa o lijeku

- Dio 2

Upozorenja i mjere opreza

Nuspojave se mogu pojaviti zbog primjene botulinskog neurotoksina tipa A u pogrešno mjesto injiciranja uzrokujući privremenu paralizu okolnih mišićnih grupa. Vrlo rijetko su prijavljene nuspojave vezane uz širenje toksina udaljeno od mjesta primjene **i botulizam** koje uzrokuju simptome koji su u skladu s učincima botulinskog toksina tipa A (npr. **dvoslika, zamagljen vid i/ili spuštanje očnih kapaka, poteškoće u govoru**

i disanju, pretjerana mišićna slabost, poteškoće u gutanju ili slučajno uvlačenje hrane ili pića u dišne puteve). Bolesnici koji primaju preporučene doze mogu iskusiti pretjeranu mišićnu slabost.

[...]

Kontaktirajte svog liječnika i odmah potražite medicinsku pomoć ako doživite nešto od sljedećeg:

- otežano disanje, gutanje ili govor

Relfydess

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Širenje učinka toksina

Podaci o sigurnosti primjene drugih odobrenih lijekova s botulinskim toksinom nakon stavljanja u promet sugeriraju da se učinci botulinskog toksina (poput diplopije, zamagljenog vida i ptoze) mogu primijetiti i udaljeno od mjesta lokalne primjene (vidjeti dio 4.8). **Zabilježeni su slučajevi jatrogenog botulizma nakon ubrizgavanja lijekova s botulinskim toksinom.** Osim toga, zabilježene su vrlo rijetke nuspojave koje su vjerojatno povezane sa širenjem učinka toksina udaljeno od mjesta primjene i mogu uključivati asteniju, generaliziranu mišićnu slabost, disfagiju, disfoniju, dizartriju, urinarnu inkontinenciju i poteškoće s disanjem. Ovi su simptomi u skladu s mehanizmom djelovanja botulinskog toksina i prijavljeni su satima do tjednima nakon primjene.

Poteškoće s gutanjem i disanjem mogu biti opasne po život, a zabilježeni su i smrtni slučajevi povezani sa širenjem učinka toksina. Bolesnici s već postojećim teškoćama s gutanjem i disanjem mogu biti više podložni tim komplikacijama. Točnije, zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi smrti povezani s bolesnicima s disfagijom, pneumopatijom ili značajnom astenijom nakon liječenja botulinskim toksinom. Stoga se Relfydess ne preporučuje takvim bolesnicima. Bolesnike ili njegovatelje treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave **bilo koji znakovi ili simptomi koji odgovaraju širenju učinka botulinskog toksina ili se pojave** poremećaji gutanja, govora ili disanja (**vidjeti dio 4.9**).

- Dio 4.9

Predoziranje:

Prekomjerne doze mogu uzrokovati udaljenu i duboku neuromuskularnu paralizu s različitim simptomima. Respiratorna potpora može biti potrebna tamo gdje prekomjerne doze uzrokuju paralizu dišnih mišića. U slučaju predoziranja **ili širenja toksina**, bolesnika treba medicinski pratiti nekoliko tjedana zbog bilo kakvih znakova i/ili simptoma pretjerane mišićne slabosti ili mišićne paralize. Možda će biti potrebno simptomatsko liječenje. Simptomi predoziranja možda neće biti prisutni odmah nakon primjene. Treba razmotriti prijem bolesnika sa simptomima predoziranja botulinskim toksinom (npr. kombinacija mišićne slabosti, ptoze, diplopije, poremećaja gutanja i govora ili pareze dišnih mišića) u bolnicu.

Uputa o lijeku

- Dio 2

Posebna upozorenja

Vrlo rijetko su prijavljene nuspojave vezane uz širenje toksina udaljeno od mjesta primjene **i botulizam** koje uzrokuju simptome koji su u skladu s učincima botulinskog toksina (npr. **dvoslika, zamagljen vid i/ili spuštanje očnih kapaka, pretjerana mišićna slabost**, poteškoće u gutanju, kašljanje i gušenje pri gutanju, otežani govor ili disanje). Odmah potražite liječničku pomoć ako imate poteškoća s gutanjem, govorom ili disanjem.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2025.
Dostava prijevoda priloga stajališta nadležnim nacionalnim tijelima:	02/11/2025
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prodaje izmjenu):	01/01/2026