

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexerende proteïnen, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur en spontane meldingen over iatrogeen botulisme en een aannemelijk werkingsmechanisme, concludeerde het PRAC dat de productinformatie van producten die botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexerende proteïnen bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexerende proteïnen, is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) botulineneurotoxine type A (150 kD), vrij van complexerende proteïnen bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Plaatselijke of verder weggelegen verspreiding van het toxine effect

Bijwerkingen kunnen optreden door verkeerd geplaatste injecties van Botulinum neurotoxine type A die dichtbijgelegen spiergroepen tijdelijk verlammen. Hoge doses kunnen spieren die verder van de injectieplaats zijn gelegen verlammen.

Er zijn meldingen van bijwerkingen die gerelateerd kunnen zijn met de verspreiding van Botulinum toxine type A naar plaatsen die verder gelegen zijn van de injectieplaats (zie rubriek 4.8). Sommige van deze kunnen levensbedreigend zijn en er zijn meldingen van een dodelijke afloop, wat in sommige gevallen werd geassocieerd met dysfagie, pneumonie en/of aanzienlijk krachtverlies.

Patiënten die met therapeutische doses worden behandeld, kunnen overmatige spierzwakte ervaren. **Er zijn gevallen van iatrogeen botulisme gemeld na injectie van Botulinum toxine producten.** Patiënten of zorgverleners moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als **zij tekenen of symptomen ervaren die consistent zijn met de verspreiding van het effect van Botulinum toxine of als** er slik-, spraak- of ademhalingsstoornissen optreden (**zie rubriek 4.9**).

Dysfagie werd ook gemeld na injectie op andere plaatsen dan de cervicale musculatuur.

Rubriek 4.9

Symptomen van een overdosis

Hogere doses Botulinum neurotoxine type A kunnen resulteren in een duidelijke neuromusculaire paralyse verder gelegen dan de injectieplaats met een verscheidenheid aan symptomen. De symptomen kunnen bestaan uit algehele zwakte, ptosis, diplopie, ademhalingsproblemen, spraakstoornissen, verlamming van de ademhalingsspieren of slikproblemen, wat tot een aspiratiepneumonie kan leiden.

Maatregelen in geval van een overdosis

In geval van een overdosis **of verspreiding van toxine** moet de patiënt medisch gecontroleerd worden op symptomen van overmatige spierzwakte of spierverlamming. Symptomatische behandeling kan nodig zijn. Ondersteunende beademing kan noodzakelijk zijn als verlamming van de ademhalingsspieren optreedt.

Bijsluiter

Rubriek 2

Bijzondere waarschuwingen

Bijwerkingen kunnen voorkomen door verkeerd geplaatste injecties van Botulinum neurotoxine type A, waarbij dichtbijgelegen spiergroepen tijdelijk verlamd worden. Er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van bijwerkingen die gerelateerd kunnen zijn aan de verspreiding van toxine verder gelegen van de injectieplaats **en botulisme** die symptomen veroorzaken die consistent zijn met Botulinum toxine type A effecten (bijvoorbeeld **dubbel zien, wazig zien en/of afhangende oogleden,**

moeite met spreken of ademen, overmatige spierzwakte, slikproblemen of per ongeluk inslikken van eten of drinken in de luchtwegen). Patiënten die de aanbevolen doses ontvangen kunnen overmatige spierzwakte ervaren.

[...]

Raadpleeg uw arts of roep onmiddellijk medische hulp in als u het volgende ervaart:

- problemen met ademen, slikken of praten

Relfydess

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Verspreiding van het toxine-effect

Post-marketing veiligheidsgegevens van andere goedgekeurde botulinetoxineproducten suggereren dat effecten van botulinetoxine (zoals dubbel zien, wazig zien en hangende oogleden (ptosis)) geobserveerd kunnen worden buiten de plaats van de lokale injectie (zie rubriek 4.8). **Er zijn gevallen van iatrogeen botulisme gemeld na injectie van botulinetoxineproducten.** Bovendien zijn bijwerkingen die mogelijks verband houden met de verspreiding van het toxine-effect op een afstand van de injectieplaats zeer zelden gemeld met botulinetoxine. Deze bijwerkingen kunnen bestaan uit zwakte, gegeneraliseerde spierzwakte, slikproblemen, stemveranderingen, spraakstoornissen, urine-incontinentie en ademhalingsproblemen. Deze symptomen zijn consistent met het werkingsmechanisme van botulinetoxine en zijn uren tot weken na de injectie gemeld.

Slik- en ademhalingsproblemen kunnen levensbedreigend zijn en er zijn meldingen van sterfgevallen gerelateerd aan de verspreiding van toxine-effecten. Patiënten met reeds bestaande slik- of ademhalingsproblemen kunnen gevoeliger zijn voor deze complicaties. Meer specifiek zijn er zeer zeldzame gevallen van sterfte gemeld na behandeling met botulinetoxine bij patiënten met slikproblemen, longziekten of aanzienlijke zwakte. Daarom wordt Relfydess niet aanbevolen bij deze patiënten. Patiënten of zorgverleners moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken als **zij tekenen of symptomen ervaren die consistent zijn met de verspreiding van het effect van botulinetoxine of als** er slik-, spraak- of ademhalingsproblemen optreden (**zie rubriek 4.9**).

Rubriek 4.9

Overdosering

Overmatige doses kunnen leiden tot ver reikende en diepe neuromusculaire verlamming met een verscheidenheid aan symptomen. Ademhalingsondersteuning kan nodig zijn bij verlamming van de ademhalingsspieren door overmatige doses. In geval van overdosering **of verspreiding van toxine**, moet de patiënt gedurende enkele weken medisch gecontroleerd worden op tekenen en/of symptomen van overmatige spierzwakte of spierverlamming. Symptomatische behandeling kan noodzakelijk zijn. Het is mogelijk dat de symptomen van overdosering zich niet onmiddellijk na een injectie manifesteren. Opname in het ziekenhuis moet worden overwogen voor patiënten met symptomen van botulinetoxine-overdosering (bijv. een combinatie van spierzwakte, ptosis, diplopie, slik- en spraakstoornissen of verlamming van de ademhalingsspieren).

Bijsluiter

Rubriek 2

Bijzondere waarschuwingen

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met de verspreiding van het toxine-effect buiten de injectieplaats **en botulisme** zijn zeer zelden gemeld met botulinetoxine (bijvoorbeeld **dubbel zien, wazig zien en/of afhangende oogleden, overmatige spierzwakte,** moeite met slikken, hoesten en stikken bij het slikken, moeite met spreken of ademen). Deze symptomen zijn uren tot weken na de injectie gemeld. Zoek onmiddellijk medische hulp als u moeite krijgt met slikken, spreken of ademen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	2 november 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	1 januari 2026