

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 botulinetoxine A (met uitzondering van centraal toegelaten producten), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien beschikbare gegevens uit de literatuur en spontane meldingen over iatrogeen botulisme en gezien een plausibel werkingsmechanisme heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die botulinetoxine A bevatten (met uitzondering van centraal toegelaten producten) dienovereenkomstig dient te 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 botulinetoxine A (met uitzondering van centraal toegelaten producten) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) botulinetoxine A (met uitzondering van centraal toegelaten producten) 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~~)

BOTOX

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Bijwerkingen door verspreiding van het toxine weg van de plaats van toediening werden gemeld (zie rubriek 4.8), soms met een dodelijke afloop, die in sommige gevallen in verband werd gebracht met dysfagie, longontsteking en/of significante zwakte. Deze symptomen komen overeen met het werkingsmechanisme van botulinumtoxine en werden uren tot weken na de injectie gemeld.

Er zijn gevallen van iatrogeen botulisme gemeld na de injectie van botulinumtoxineproducten. Patiënten en zorgverleners moet worden aangeraden om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien ze tekenen of symptomen krijgen die stroken met de effecten van de verspreiding van botulinumtoxine of indien er slik-, spraak- of luchtwegproblemen optreden (zie rubriek 4.9).

Het risico op symptomen **door toxineverspreiding** is waarschijnlijk het grootst bij patiënten met onderliggende aandoeningen of met comorbiditeiten die hen vatbaar maken voor deze symptomen, waaronder kinderen en volwassenen die worden behandeld voor spasticiteit en hoge doses krijgen.

Patiënten die worden behandeld met therapeutische doses kunnen meer spierzwakte vertonen.

Rubriek 4.9

De tekenen van overdosering manifesteren zich niet meteen na de injectie. Na accidentele injectie of ingestie, of bij vermoeden van overdosering **of toxineverspreiding**, dient de patiënt enkele dagen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van algemene zwakte of spierverlamming. Een ziekenhuisopname dient te worden overwogen in geval van symptomen van intoxicatie met botulinumtoxine type A (algemene zwakte, ptose, diplopie, slik- en spraakstoornissen of parese van de ademhalingsspieren).

Bijsluiter

Rubriek 2

U of uw zorgverlener moet contact opnemen met uw arts en onmiddellijk medische hulp zoeken als een van de volgende symptomen optreden:

- moeite met ademen, slikken of spreken

[...]

Er zijn bijwerkingen gerapporteerd met botulinumtoxine die mogelijk te wijten waren aan de verspreiding van toxine weg van de plaats van toediening **en botulisme** (bijv. **dubbel zicht, wazig zicht en/of hangende oogleden, moeite met ademen of spreken, bovenmatige** spierzwakte, slikproblemen of ongewenst voedsel of vocht in de luchtwegen). Die bijwerkingen kunnen licht tot ernstig zijn, kunnen een behandeling vergen en kunnen in sommige gevallen fataal zijn. Dat is vooral gevaarlijk bij patiënten met een onderliggende ziekte waardoor ze gevoelig worden voor die symptomen.

BOTOX COSMETIC

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Bijwerkingen die mogelijk te wijten zijn aan verspreiding van het toxine weg van de plaats van toediening, werden zeer zelden gerapporteerd met botulinumtoxine (zie rubriek 4.8). Patiënten die worden behandeld met therapeutische doses, kunnen meer spierzwakte vertonen. Slik- en ademhalingsproblemen zijn ernstig en kunnen leiden tot de dood. Injectie van VISTABEL wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie. **Er zijn gevallen van iatrogeen botulisme gemeld na de injectie van botulinumtoxineproducten.** Patiënten moeten onmiddellijk medisch advies vragen indien **ze tekenen of symptomen krijgen die stroken met de effecten van de verspreiding van botulinumtoxine of in geval van slik-, spreek- of ademhalingsproblemen (zie rubriek 4.9).**

Rubriek 4.9

De tekenen van overdosering manifesteren zich niet meteen na de injectie. Na accidentele injectie of ingestie **of bij vermoeden van overdosering of toxineverspreiding** dient de patiënt enkele dagen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van algemene zwakte of spiervlamming. Een ziekenhuisopname dient te worden overwogen in geval van symptomen van intoxicatie met botulinumtoxine type A (algemene zwakte, ptose, diplopie, slik- en spraakstoornissen of parese van de ademhalingsspieren).

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Een waarschuwing dient als volgt te worden aangepast:

Zeer zelden werden na injectie van botulinumtoxine bijwerkingen gerapporteerd die mogelijk te wijten zijn aan verspreiding van het toxine weg van de plaats van toediening **en botulisme (bv. dubbel zicht, wazig zicht en/of hangende oogleden, moeite met ademen of spreken, bovenmatige** spierzwakte, slikmoeilijkheden of ongewenst voedsel of vocht in de luchtwegen). Patiënten die de aanbevolen doses krijgen, kunnen meer spierzwakte vertonen.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk:

- Als u na behandeling moeilijk kan slikken, spreken of ademen.

Letybo

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Effecten van toxineverspreiding, lokaal of op afstand

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met de verspreiding van toxine op afstand van de toedieningsplaats, zijn zeer zelden gemeld bij het gebruik van botulinetoxine (zie rubriek 4.8). Patiënten die worden behandeld met therapeutische doses, kunnen meer spierzwakte vertonen. Moeite met slikken en ademen is ernstig en kan leiden tot de dood. Een injectie met Letybo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en inademing.

Er zijn gevallen van iatrogeen botulisme gemeld na de injectie van botulinetoxineproducten. Patiënten dient te worden aangeraden om onmiddellijk medische hulp te vragen indien **ze tekenen of symptomen krijgen die stroken met de effecten van de verspreiding van botulinetoxine of indien** er slikstoornissen, spraakstoornissen of luchtwegaandoeningen optreden **(zie rubriek 4.9).**

Rubriek 4.9

Behandeling bij overdosering

Bij onbedoelde injectie of inname **of vermoeden van overdosering of toxineverspreiding** moet de patiënt medisch worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van algemene zwakte of spierverlamming. Een ziekenhuisopname dient te worden overwogen in geval van symptomen van intoxicatie met botulinetoxine type A (algemene zwakte, ptose, diplopie, slik- en spraakstoornissen of parese van de ademhalingsspieren).

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Een waarschuwing dient als volgt te worden aangepast:

Zeer zelden werden bijwerkingen gerapporteerd die te wijten zijn aan verspreiding van botulinetoxine weg van de plaats van injectie **en botulisme bij het gebruik van botulinetoxine, zoals (bijv. dubbel zicht, wazig zicht en/of hangende oogleden, moeite met ademen of spreken, bovenmatige spierzwakte, slikmoeilijkheden of ongewenst voedsel of vocht in de luchtwegen).** Slik- en ademhalingsproblemen zijn ernstig en kunnen leiden tot de dood. Heeft u problemen met slikken, spreken of ademen? Zoek dan onmiddellijk medische hulp.

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