

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for botulinum nevrotoksin type A (150 kD) uten kompleksere proteiner er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen og spontanrapporter om iatrogen botulisme og en plausibel virkningsmekanisme, konkluderte PRAC med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder botulinum nevrotoksin type A (150 kD) uten kompleksere proteiner bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CMDh enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for botulinum nevrotoksin type A (150 kD) uten kompleksere proteiner mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder botulinum nevrotoksin type A (150 kD) uten kompleksere proteiner er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Preparatomtale

Punkt 4.4

Lokal og utstrakt spredning av toksineffekt

Det kan oppstå bivirkninger etter feilplasserte injeksjoner av botulinumtoksin type A som kan lamme nærliggende muskelgrupper midlertidig. Store doser kan gi lammelse av muskler som ligger langt unna injeksjonsstedet.

Det har vært rapporter om bivirkninger som kan være en følge av spredning av botulinumtoksin type A til steder langt unna injeksjonsstedet (se pkt. 4.8). Noen av disse tilfellene kan være livstruende og det har vært rapporter om dødsfall, og i noen tilfeller forbundet med dysfagi, pneumoni og/eller signifikant debilitet.

Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan oppleve betydelig muskelsvakhet. **Tilfeller av iatrogen botulisme har blitt rapportert etter injeksjon av botulinumtoksinpreparater.** Pasienter eller omsorgspersoner bør rådes til å søke legehjelp omgående hvis **de opplever tegn eller symptomer forenlige med spredning av botulinumtoksineffekt eller dersom** svelgevansker, tale- eller pusteproblemer oppstår **(se pkt. 4.9).**

Punkt 4.9

Symptomer på overdosering

Økte doser av botulinumtoksin type A kan gi uttalt nevromuskulær lammelse langt unna injeksjonsstedet med ulike symptomer. Symptomer kan omfatte generell svakhet, ptose, diplopi, pustevansker, talevansker, lammelse i åndedrettsmuskler eller svelgevansker som kan gi aspirasjonspneumoni.

Tiltak ved overdosering

Ved overdosering **eller spredning av toksin** bør pasienten ha medisinsk overvåking for symptomer på betydelig muskelsvakhet eller muskellammelse. Symptomatisk behandling kan være nødvendig. Kunstig åndedrett kan være nødvendig ved lammelse av åndedrettsmusklene.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

Det kan oppstå bivirkninger etter feilplasserte injeksjoner av botulinumtoksin type A som kan lamme nærliggende muskelgrupper midlertidig. Det har vært svært sjeldne rapporter om bivirkninger som kan være en følge av at toksin har spredd seg langt fra injeksjonsstedet og **botulisme som har** medført symptomer forenlige med botulinumtoksin type A-effekter (f.eks. **dobbeltsyn, tåkesyn og/eller hengende øyelokk, talevansker eller pustevansker,** betydelig muskelsvakhet, svelgevansker eller at mat eller drikke ved et uhell kommer ned i luftveiene). Pasienter som får anbefalte doser kan oppleve betydelig muskelsvakhet.

[...]

Kontakt omgående lege eller legevakt hvis du får noe av følgende:

- puste-, svelge- eller talevansker

Relfydess

Preparatomtale

Punkt 4.4

Spredning av toksineffekt

Sikkerhetsdata etter markedsføring fra andre godkjente botulinumtoksinpreparater tyder på at effektene av botulinumtoksin (som diplopi, tåkesyn og ptose) kan observeres utenfor det lokale injeksjonsstedet (se pkt. 4.8). **Tilfeller av iatrogen botulisme har blitt rapportert etter injeksjon av botulinumtoksinpreparater.** I tillegg har bivirkninger som muligens kan henge sammen med spredning av toksineffekten ut over injeksjonsstedet, blitt rapportert svært sjelden med botulinumtoksin og kan omfatte asteni, generalisert muskelsvakhet, dysfagi, dysfoni, dysartri, urininkontinens og pustevansker. Disse symptomene er sammenfallende med virkningsmekanismen til botulinumtoksiner og har blitt rapportert timer til uker etter injeksjonen.

Svelge- og pustevansker kan være livstruende, og det har blitt rapportert dødsfall knyttet til spredning av toksineffekter. Pasienter med preeksisterende svelge- eller pustevansker kan være mer utsatt for disse komplikasjonene. Mer spesifikt har det etter behandling med botulinumtoksin blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av dødsfall i forbindelse med pasienter som har dysfagi, pneumopati eller signifikant asteni. Relfydess anbefales derfor ikke til disse pasientene. Pasienter eller omsorgspersoner skal informeres om å oppsøke øyeblikkelig medisinsk nødhjelp hvis **de opplever tegn eller symptomer forenlige med spredning av botulinumtoksineffekt eller dersom** det oppstår svelge-, tale- eller pustevansker **(se pkt. 4.9)**.

Punkt 4.9

Overdosering

For høye doser kan føre til fjerntliggende og utbredt nevromuskulær lammelse med en rekke symptomer. Pustestøtte kan være nødvendig hvis for høye doser fører til lammelse av respirasjonsmuskulene. Ved overdosering **eller spredning av toksin** skal pasienten overvåkes medisinsk i flere uker med tanke på tegn og/eller symptomer på uttalt muskelsvakhet eller muskellammelse. Symptomatisk behandling kan være nødvendig.

Symptomer på overdosering viser seg ikke nødvendigvis umiddelbart etter injeksjonen.

Sykehusinnleggelse bør vurderes for pasienter med symptomer på overdose av botulinumtoksin (f.eks. en kombinasjon av muskelsvakhet, ptose, diplopi, svelge- og talevansker eller lammelse av respirasjonsmuskulene).

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2

Særlige advarsler

Bivirkninger som muligens kan henge sammen med spredning av toksineffekten ut over injeksjonsstedet **og botulisme** har blitt rapportert svært sjelden med botulinumtoksin (f.eks.

dobbeltsyn, tåkesyn og/eller hengende øyelokk, betydelig muskelsvakhet, svelgevansker, hoste og kvelningsanfall når man svelger, vansker med å snakke eller puste). Disse symptomene har blitt rapportert timer til uker etter injeksjonen. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du opplever vansker med å svelge, snakke eller puste.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2025 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	2. november 2025
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	1. januar 2026