

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for botulinumtoksin type A (unntatt sentralt godkjente legemidler) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data om iatrogen botulisme fra litteraturen og spontane rapporter, samt en plausibel virkningsmekanisme, konkluderte PRAC med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder botulinumtoksin type A (unntatt sentralt godkjente legemidler), bør endres deretter.

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 botulinumtoksin type A (unntatt sentralt autoriserte produkter) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder botulinumtoksin type A (unntatt sentralt godkjente legemidler) 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)

BOTOX

Preparatomtale

Pkt. 4.4

Bivirkninger relatert til spredning av toksin langt unna administrasjonsstedet er rapportert (se pkt. 4.8), av og til med dødelig utfall, som i noen tilfeller var forbundet med dysfagi, lungebetennelse og/eller annen signifikant svekkelse. Symptomene samsvarer med virkningsmekanismen til botulinumtoksin og er rapportert timer til uker etter injeksjon.

Tilfeller av iatrogen botulisme er rapportert etter injeksjon av legemidler som inneholder botulinumtoksin. Pasienter og omsorgspersoner bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart hvis de opplever tegn eller symptomer som samsvarer med spredning av botulinumtoksineffekten, eller hvis det oppstår svelge-, tale- eller respirasjonsvansker (se pkt. 4.9).

Risikoen for symptomer fra spredning av toksin er sannsynligvis størst hos pasienter med underliggende tilstander og komorbiditet som disponerer dem for disse symptomene, inkludert barn og voksne som behandles for spastisitet, som behandles med høye doser.

Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan også få forverret muskelsvakhet.

Pkt. 4.9

Tegn på overdosering vises ikke umiddelbart etter injeksjon. Ved utilsiktet injeksjon eller inntak, eller mistanke om overdosering eller spredning av toksin bør pasienten ha medisinsk tilsyn i flere dager for tegn og symptomer på generell svakhet eller muskellammelse. Innleggelse på sykehus bør vurderes hos pasienter med symptomer på botulinumtoksin type A-forgiftning (generell følelse av svakhet, ptose, diplopi, svelge- og taleproblemer eller parese av respirasjonsmuskulene).

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2

Du eller dine pårørende skal kontakte legen din og oppsøk legehjelp omgående hvis du får noe av følgende:

- puste-, svelge- eller talevansker

[...]

Bivirkninger som kan være relatert til spredning av toksin langt unna injeksjonsstedet og botulisme er rapportert med botulinumtoksin (f.eks. dobbeltsyn, tåkesyn og/eller nedfall av øyelokk, puste- eller talevansker, overdreven muskelsvakhet, svelgevansker eller uønsket mat eller drikke i luftveiene). Disse bivirkningene kan være milde til alvorlige, kan kreve behandling og kan i noen tilfeller være fatale. Dette utgjør særlig en risiko for pasienter med underliggende sykdom som gjør dem utsatt for slike symptomer.

VISTABEL

Preparatomtale

Pkt. 4.4

Bivirkninger med mulig årsakssammenheng til spredning av toksin fjernt fra injeksjonsstedet er meget sjeldent rapportert med botulinumtoksin (se pkt. 4.8). Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan oppleve betydelig muskelsvakhet. Svelge- og pustevansker er alvorlige og kan medføre dødsfall. Injeksjon av VISTABEL anbefales ikke til pasienter som har hatt dysfagi og aspirasjon. **Tilfeller av iatrogen botulisme er rapportert etter injeksjon av legemidler som inneholder botulinumtoksin.** Pasienter bør rådes til å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis **de opplever tegn eller symptomer som samsvarer med spredning av botulinumtoksineffekten, eller hvis det oppstår** svelg, tale eller åndedrettsforstyrrelser (**se pkt. 4.9).**

Pkt. 4.9

Det oppstår ingen synlige tegn på overdosering umiddelbart etter injeksjonen. Dersom legemidlet injiseres eller svelges ved et ulykkestilfelle, **eller ved mistanke om overdosering eller spredning av toksin,** må pasienten holdes under medisinsk overvåkning i flere dager for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på generell svakhet eller muskellammelser. Innleggelse på sykehus bør vurderes hos pasienter som viser symptomer på botulinumtoksin type A-forgiftning (generell svekkelse, ptose, diplopi, problemer med tale- og svelgefunksjon eller parese av åndedrettmuskler).

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

En advarsel skal endres som følger:

Bivirkninger med mulig årsakssammenheng til spredning av toksin fjernt fra injeksjonsstedet **og botulisme** er rapportert i svært sjeldne tilfeller med botulinumtoksin (for eksempel **dobbeltsyn, tåkesyn og/eller nedfall av øyelokk, puste- eller talevansker, overdreven** muskelsvakhet, vanskeligheter med å svelge eller ufrivillig mat eller væske i luftveiene). Pasienter som behandles med anbefalte doser kan oppleve betydelig muskelsvakhet.

Oppsøk legen din omgående:

- Hvis du får vanskeligheter med å svelge, tale eller pustevansker etter behandling.

Letybo

Preparatomtale

Pkt. 4.4

Spredning av toksinvirkninger lokalt eller distalt

Bivirkninger som kan være relatert til spredning av toksiner langt fra administrasjonsstedet, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller med botulinumtoksin (se pkt. 4.8). Pasienter som har blitt behandlet med terapeutiske doser kan oppleve økt muskelsvakhet.

Svelge- og pustevansker er alvorlige og kan føre til dødsfall. Injeksjon med Letybo anbefales ikke hos pasienter med dysfagi og aspirering i anamnesen.

Tilfeller av iatrogen botulisme er rapportert etter injeksjon av legemidler som inneholder botulinumtoksin. Pasienter skal rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom **de opplever tegn eller symptomer som samsvarer med spredning av botulinumtoksineffekten, eller** de får problemer med å svelge, snakke eller puste **(se pkt. 4.9).**

Pkt. 4.9

Håndtering av overdosering

Dersom legemidlet injiseres eller svelges ved et uhell, **eller ved mistanke om overdosering eller spredning av toksin,** må pasienten holdes under medisinsk overvåkning for å oppdage eventuelle tegn eller symptomer på generell svakhet eller muskellammelse. Sykehusinnleggelse skal vurderes om pasienten viser symptomer på botulinumtoksin type A-forgiftning (generell svakhet, ptose, diplopi, problemer med svelge- og talefunksjon eller parese av åndedrettsmuskulatur).

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

En advarsel skal endres som følger:

Det er har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om bivirkninger som skyldes spredning av botulinumtoksinet langt fra injeksjonsstedet, **og botulisme, med botulinumtoksin som for eksempel (f.eks. dobbeltsyn, tåkesyn og/eller nedfall av øyelokk, puste- eller talevansker, uttalt muskelsvakhet, svelgevansker eller uønsket mat eller drikke i luftveiene).** Svelge- og pustevansker er alvorlige og kan føre til dødsfall. Hvis du får problemer med å svelge, tale eller puste, må du oppsøke medisinsk hjelp øyeblikkelig.

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