

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para neurotoxina botulínica tipo A (150 kd) livre de proteínas complexantes, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura e os relatos espontâneos relativos ao botulismo iatrogénico e um mecanismo de ação plausível, o PRAC concluiu que as informações sobre os medicamentos que contêm neurotoxina botulínica tipo A (150 kD) livre de proteínas complexantes devem ser alteradas em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a neurotoxina botulínica tipo A (150 kd) livre de proteínas complexantes, o CMDh considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos que contêm neurotoxina botulínica tipo A (150 kd) livre de proteínas complexantes se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4

Difusão local e distante do efeito da toxina

Podem ocorrer efeitos indesejáveis de injeções mal posicionadas de neurotoxina botulínica do tipo A que temporariamente paralisam grupos musculares adjacentes. Doses elevadas podem causar paralisia nos músculos distantes do local de injeção.

Têm sido relatados efeitos indesejáveis que podem estar relacionados com a difusão de neurotoxina botulínica do tipo A para locais distantes do local de injeção (ver secção 4.8). Alguns destes efeitos podem constituir risco de vida e têm sido reportados casos de morte, associada em alguns casos a disfagia, pneumonia e/ ou debilidade significativa.

Doentes tratados com doses terapêuticas podem sentir fraqueza muscular excessiva. **Foram relatados casos de botulismo iatrogénico após a injeção de produtos à base de toxina botulínica.** Os doentes ou prestadores de cuidados deverão ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos se **apresentarem quaisquer sinais ou sintomas consistentes com a difusão do efeito da toxina botulínica ou se** ocorrerem perturbações da deglutição, da fala ou respiratórias (**ver secção 4.9**).

Disfagia também tem sido notificada após injeção em locais que não a musculatura cervical.

Secção 4.9

Sintomas de sobredosagem

Doses maiores de neurotoxina botulínica do tipo A podem causar uma paralisia neuromuscular pronunciada, afastada do local de injeção, com uma variedade de sintomas. Os sintomas podem consistir em fraqueza generalizada, ptose, diplopia, dificuldade na respiração, dificuldade na fala, paralisia dos músculos respiratórios ou dificuldades em engolir que podem resultar em pneumonia por aspersão.

Medidas a tomar no caso de sobredosagem

Em caso de sobredosagem **ou difusão da toxina**, o doente deve ser monitorizado clinicamente para sintomas de excessiva fraqueza muscular ou paralisia dos músculos. Pode ser necessário tratamento sintomático. Poderá ser necessário suporte respiratório se ocorrer paralisia dos músculos respiratórios.

Folheto Informativo

Secção 2

Advertências e precauções

Podem ocorrer efeitos indesejáveis de injeções mal posicionadas de neurotoxina botulínica do tipo A que temporariamente paralisam grupos musculares adjacentes. Têm sido relatados muito raramente efeitos indesejáveis que podem estar relacionados com a difusão da toxina para locais distantes do local de injeção **e botulismo**, resultando em sintomas consistentes com os efeitos da toxina botulínica do tipo A (por exemplo, **visão dupla, visão turva e/ou pálpebras descaídas, dificuldade em falar ou**

respirar, fraqueza muscular excessiva, dificuldades em engolir ou deglutição acidental de alimentos ou bebidas para as vias aéreas (engasgamento)). Doentes que recebem as doses recomendadas podem experimentar fraqueza muscular excessiva.

[...]

Contacte o seu médico e procure aconselhamento médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas:

- Dificuldade em respirar, engolir ou falar

Relfydess

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4

Disseminação do efeito da Toxina

Dados de segurança pós-comercialização de outros medicamentos com toxina botulínica aprovados sugerem que os efeitos da toxina botulínica (como a diplopia, visão turva e ptose) podem ser observados para além do local de injeção (ver secção 4.8). **Foram relatados casos de botulismo iatrogénico após a injeção de produtos à base de toxina botulínica.** Adicionalmente, reações adversas possivelmente relacionadas com a disseminação do efeito da toxina para locais distantes do local de injeção foram notificadas muito raramente com toxina botulínica e podem incluir astenia, fraqueza muscular generalizada, disfagia, disfonia, disartria, incontinência urinária e dificuldade respiratória. Estes sintomas são consistentes com o mecanismo de ação das toxinas botulínicas e foram notificados horas a semanas após a injeção.

As dificuldades de deglutição e de respiração podem ser potencialmente fatais e houve notificações de mortes relacionadas com a disseminação dos efeitos da toxina. Pacientes com dificuldades de deglutição ou de respiração pré-existentes podem ser mais suscetíveis a estas complicações. Mais especificamente, foram notificados casos muito raros de morte após o tratamento com toxina botulínica no contexto de pacientes com disfagia, pneumopatia ou astenia significativa. Portanto, Relfydess não é recomendado para estes pacientes. Os pacientes ou prestadores de cuidados devem ser aconselhados a procurarem assistência médica imediata caso **apresentem quaisquer sinais ou sintomas consistentes com a disseminação do efeito da toxina botulínica ou se surgirem** perturbações a nível da deglutição, fala ou respiração **(ver secção 4.9).**

Secção 4.9

Doses excessivas podem originar paralisia neuromuscular distante e profunda com diversos sintomas. Pode ser necessário suporte respiratório quando doses excessivas provocam paralisia dos músculos respiratórios. Em caso de sobredosagem **ou disseminação da toxina**, o paciente deve ser monitorizado clinicamente durante várias semanas quanto a quaisquer sinais e/ou sintomas de fraqueza muscular excessiva ou de paralisia muscular. Poderá ser necessário tratamento sintomático. Os sintomas de sobredosagem podem não estar presentes imediatamente após a injeção. Deve considerar-se o internamento hospitalar de pacientes que apresentem sintomas de sobredosagem por toxina botulínica (p. ex., uma combinação de fraqueza muscular, ptose, diplopia, perturbações da deglutição e da fala, ou paresia dos músculos respiratórios).

Folheto informativo

Secção 2

Advertências e precauções

Efeitos indesejáveis possivelmente relacionados com a disseminação do efeito da toxina para locais afastados do local de injeção **e botulismo** foram notificados muito raramente com toxina botulínica (p. ex., **visão dupla, visão turva e/ou pálpebras descaídas, fraqueza muscular excessiva**, dificuldade em engolir, tossir e engasgar-se quando engole, dificuldade em falar ou respirar). Estes sintomas foram notificados horas a semanas após a injeção. Procure assistência médica imediata se tiver dificuldade em engolir, falar ou respirar.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro 2025
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	2 novembro 2025
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	1 janeiro 2026