

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD), fără complex de proteine, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și rapoartele spontane privind botulismul iatrogen și un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC a concluzionat că informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD), fără complex de proteine ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD), fără complex de proteine, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține /medicamentele care conțin neurotoxină *Clostridium botulinum* tip A (150 kD), fără complex de proteine este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul autorizat
/medicamentele autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este ~~țâiat~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4

Răspândirea efectului toxinei botulinice la nivel local și la distanță

Pot să apară reacții adverse ca urmare a administrării inadecvate a injecțiilor cu neurotoxină botulinică de tip A, care pot paraliza temporar grupele musculare apropiate. Dozele mari pot provoca paralizie în mușchii îndepărtați de locul injectării.

Au fost raportate reacții adverse care pot fi asociate cu răspândirea toxinei botulinice de tip A la distanță de locul administrării injectiei (vezi pct. 4.8). Unele dintre acestea pot pune viața în pericol și au fost raportate cazuri de deces care, în unele cazuri, a fost asociat cu disfagie, pneumonie și/sau debilitate semnificativă.

Pacienții tratați cu doze terapeutice se pot confrunta cu slăbiciune musculară excesivă. **Au fost raportate cazuri de botulism iatrogen, ca urmare a injectării de medicamente care conțin toxină botulinică.** Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să ceară ajutor medical de urgență **dacă prezintă semne sau simptome compatibile cu efectul răspândirii toxinei botulinice sau dacă** apar tulburări de deglutiție, de vorbire sau respiratorii **(vezi pct. 4.9).**

De asemenea, disfagia a fost raportată ca urmare a injectiei administrate în alte locuri decât musculatura cervicală.

Pct. 4.9

Simptome de supradozaj

Dozele mari de neurotoxină botulinică de tip A pot determina o paralizie neuromusculară pronunțată la distanță de locul de injectare, cu simptome diferite. Simptomele pot include slăbiciune generalizată, ptoză, diplopie, dificultăți la respirație, tulburări de vorbire, paralizie a mușchilor respiratori sau dificultăți la deglutiție, care pot determina apariția pneumoniei de aspirație.

Măsuri în caz de supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj **sau a răspândirii toxinei,** pacientul trebuie monitorizat din punct de vedere medical pentru apariția simptomelor de slăbiciune musculară exagerată sau paralizie musculară. Poate fi necesară aplicarea tratamentului simptomatic. Dacă intervine paralizia mușchilor respiratori, poate fi necesar suport respirator.

Prospect

Pct. 2

Atenționări și precauții

Administrarea injecțiilor cu neurotoxină botulinică de tip A în locuri necorespunzătoare poate duce la apariția reacțiilor adverse, cauzând paralizia temporară a grupelor musculare învecinate. Există raportări foarte rare de reacții adverse care pot fi legate de împrăștierea toxinei la distanță de locul injectiei **și botulism** care pot produce simptome compatibile cu efectele toxinei botulinice de tip A (de

exemplu: **vedere dublă, vedere încețoșată și/sau pleoape căzute, dificultăți de vorbire sau la respirație**, slăbiciune musculară excesivă, dificultăți la înghițire sau pătrunderea accidentală de alimente sau băuturi în căile respiratorii). Pacienții cărora le-au fost administrate dozele recomandate pot resimți o slăbiciune musculară excesivă.

[...]

Contactați-vă medicul și solicitați imediat asistență medicală dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome:

- dificultăți la respirație, înghițire sau vorbire

Relfydess

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4

Efectul răspândirii toxinei botulinice

Datele de siguranță ulterioare introducerii pe piață de la alte produse aprobate pe bază de toxină botulinică sugerează că pot fi observate efecte ale toxinei botulinice (cum sunt diplopie, vedere încețoșată și ptoză) la distanță de locul administrării injectiei (vezi pct. 4.8). **Au fost raportate cazuri de botulism iatrogen, ca urmare a injectării de medicamente care conțin toxină botulinică.** În plus, reacțiile adverse posibil legate de răspândirea efectului toxinei la distanță de locul injectării au fost raportate foarte rar la toxina botulinică și pot include astenie, slăbiciune musculară generalizată, disfagie, disfonie, disartrie, incontinență urinară și dificultăți de respirație. Aceste simptome sunt în concordanță cu mecanismul de acțiune al toxinelor botulinice și au fost raportate la ore până la săptămâni după injectare.

Dificultățile de înghițire și respirație pot pune viața în pericol și au fost raportate cazuri de decese legate de răspândirea efectelor toxinelor. Pacienții cu dificultăți preexistente de înghițire sau respirație pot fi mai susceptibili la aceste complicații. Mai exact, în urma tratamentului cu toxină botulinică, au fost raportate cazuri foarte rare de deces în contextul pacienților care au disfagie, pneumopatie sau astenie semnificativă. Prin urmare, Relfydess nu este recomandat la astfel de pacienți. Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală **dacă prezintă semne sau simptome compatibile cu efectul răspândirii toxinei botulinice** sau dacă apar tulburări de înghițire, vorbire sau respirație **(vezi pct. 4.9).**

Pct.4.9

Supradozaj

Dozele excesive pot produce paralizie neuromusculară pronunțată la distanță de locul de injectare, cu o varietate de simptome. Suportul respirator poate fi necesar în cazul în care dozele excesive provoacă paralizia mușchilor respiratori. În caz de supradozaj **sau de răspândire a toxinei**, pacientul trebuie monitorizat medical timp de câteva săptămâni pentru orice semne și/sau simptome de slăbiciune musculară excesivă sau paralizie musculară. Poate fi necesar un tratament simptomatic. Este posibil ca simptomele de supradozaj să nu fie prezente imediat după injectare. Internarea în spital trebuie luată în considerare pentru pacienții cu simptome de supradozaj cu toxină botulinică (de exemplu, o combinație de slăbiciune musculară, ptoză, diplopie, tulburări de înghițire și vorbire sau pareză a mușchiului respirator).

Prospect

Pct. 2

Atenționări speciale

Reacțiile adverse posibil legate de răspândirea efectului toxinei la distanță de locul injectării **și botulism** au fost raportate foarte rar la toxina botulinică (de exemplu, **vedere dublă, vedere încetșată și/sau pleoape căzute, slăbiciune musculară excesivă**, dificultăți la înghițire, tuse și sufocare la înghițire, dificultăți de vorbire sau respirație). Aceste simptome au fost raportate la ore până la săptămâni după injectare. Solicitați imediat asistență medicală dacă întâmpinați dificultăți la înghițire, vorbire sau respirație.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	2 noiembrie 2025
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	1 ianuarie 2026