

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za botulinski toksin tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o z zdravili povzročenem (iatrogenem) botulizmu, zbrane iz literature in spontanah poročil, ter glede na verjeten mehanizem delovanja je odbor PRAC sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo botulinski toksin tipa A (150 kD) brez beljakovin, ki tvorijo komplekse, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za botulinski toksin tipa A (150 kD) brez beljakovin, ki tvorijo komplekse skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo botulinski toksin tipa A (150 kD) brez beljakovin, ki tvorijo komplekse, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)>

XEOMIN/BOCOUTURE

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Lokalno in oddaljeno širjenje učinka toksina

Neželeni učinki se lahko pojavijo zaradi injiciranja botulinskega nevrotoksina tipa A na napačno mesto, ki lahko povzroči začasno paralizo bližnjih mišičnih skupin. Večji odmerki lahko povzročijo paralizo mišic, ki so oddaljene od mesta injiciranja.

Poročali so o neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s širjenjem botulinskega toksina tipa A na mesta, oddaljena od mesta injiciranja (glejte poglavje 4.8). Nekateri izmed njih lahko ogrožajo življenje, poročali pa so tudi o smrtnih primerih, ki so bili v nekaterih primerih povezana z disfagijo, pljučnico in/ali pomembno slabotnostjo.

Pri bolnikih, ki prejmejo terapevtske odmerke, lahko pride do pretirane mišične šibkosti. **Po injiciranju zdravil, ki so vsebovala botulinski toksin, so poročali o primerih iatrogeno povzročenega botulizma.** Bolnikom ali skrbnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če **opazijo katere koli znake ali simptome, ki kažejo na širjenje učinka botulinskega toksina ali če se pojavijo motnje pri požiranju, govoru ali dihanju (glejte poglavje 4.9).**

O disfagiji so poročali tudi po injiciranju v mesta zunaj vratne muskulature.

Poglavje 4.9

Znaki prevelikega odmerjanja

Povečani odmerki botulinskega nevrotoksina tipa A lahko povzročijo izrazito živčno-mišično paralizo na mestih, ki so oddaljena od mesta injiciranja z različno simptomatiko. Simptomi lahko vključujejo splošno šibkost, ptozo, diplopijo, težave z dihanjem, težave pri govoru, paralizo dihalnih mišic ali težave pri požiranju, ki lahko povzročijo aspiracijsko pljučnico.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

V primeru prevelikega odmerjanja **ali širjenja toksina** je treba bolnika spremljati glede simptomov izrazite mišične šibkosti ali paralize mišic. Morda bo potrebno simptomatsko zdravljenje. Če pride do paralize dihalnih mišic, bo morda potrebno uvesti umetno ventilacijo.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Neželeni učinki se lahko pojavijo zaradi injiciranja botulinskega nevrotoksina tipa A na napačno mesto, ki lahko povzroči začasno paralizo bližnjih mišičnih skupin. Zelo redko so poročali o neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s širjenjem toksina na mesta, oddaljena od mesta injiciranja **in botulizmom**, kar povzroči simptome, enake učinkom botulinskega toksina tipa A (npr. **dvojni vid, zamegljen vid in/ali povešene veke, težave pri govoru ali dihanju**, pretirana slabotnost mišic, težave pri požiranju ali

nenamerno prehajanje hrane ali pijače v dihalne poti). Bolniki, ki so prejeli priporočene odmerke, lahko občutijo prekomerno mišično oslabelost.

[...]

Če se vam pojavi katero koli od spodaj navedenih stanj, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč:

- težave pri dihanju, požiranju ali govorjenju

Relfydess

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Širjenje učinka toksina

Podatki o varnosti drugih odobrenih zdravil z botulinskim toksinom po prihodu zdravil na trg kažejo, da se učinki botulinskega toksina (kot so diplopija, zamegljen vid in ptoza) lahko pojavijo tudi na mestih, oddaljenih od mesta injiciranja zdravila (glejte poglavje 4.8). **Po injiciranju zdravil z botulinskim toksinom so poročali o primerih iatrogeno povzročenega botulizma.** Poleg tega so ob uporabi botulinskega toksina zelo redko poročali o neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s širjenjem učinka toksina na mesta, oddaljena od mesta injiciranja, in lahko vključujejo astenijo, splošno mišično oslabelost, disfagijo, disfonijo, dizartrijo, urinsko inkontinenco in težave z dihanjem. Ti simptomi so skladni z mehanizmom delovanja botulinskih toksinov in o njih so poročali nekaj ur do nekaj tednov po injiciranju.

Težave pri požiranju ali dihanju lahko ogrožajo življenje in poročali so o smrtnih primerih, povezanih s širjenjem učinkov toksina. Bolniki z obstoječimi težavami pri požiranju ali dihanju so za tovrstne zaplete lahko bolj občutljivi. Natančneje, po zdravljenju z botulinskim toksinom so poročali o zelo redkih primerih smrti pri bolnikih z disfagijo, obolenji pljuč ali znatno astenijo. Zato uporaba zdravila Relfydess pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Bolnikom ali skrbnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če **opazijo katere koli znake ali simptome, ki kažejo na širjenje učinka botulinskega toksina ali če se** pojavijo motnje pri požiranju, govoru ali dihanju (**glejte poglavje 4.9**).

Poglavje 4.9

Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki lahko povzročijo izrazito živčno-mišično paralizo na mestih, ki so oddaljena od mesta injiciranja z različno simptomatiko. Simptomi lahko vključujejo splošno šibkost, ptozo, diplopijo, težave z dihanjem, težave pri govoru, paralizo dihalnih mišic ali težave pri požiranju, ki lahko povzročijo aspiracijsko pljučnico. Kadar prekomerni odmerki povzročijo paralizo dihalnih mišic, bo morda potrebna respiratorna podpora. V primeru prevelikega odmerjanja **ali širjenja toksina** je treba bolnika več tednov spremljati glede morebitnih znakov in/ali simptomov izrazite mišične šibkosti ali paralize mišic. Morda bo potrebno simptomatsko zdravljenje. Simptomi prevelikega odmerjanja se morda ne bodo pojavili takoj po injiciranju. Pri bolnikih s simptomi prevelikega odmerjanja botulinskega toksina (npr. kombinacija mišične šibkosti, ptoze, diplopije, motenj požiranja in govora ali pareze dihalnih mišic) je treba razmisliti o sprejemu v bolnišnico.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ob uporabi botulinskega toksina so zelo redko poročali o neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s širjenjem toksina na mesta, oddaljena od mesta injiciranja **in botulizmom** (npr. **dvojni vid, zamegljen vid in/ali povešene veke, pretirana slabotnost mišic**, težave pri požiranju, kašljanju, nenamerno prehajanje hrane ali pijače v dihalne poti, težave pri govoru ali dihanju). O teh simptomih so poročali nekaj ur do nekaj tednov po injiciranju. Če se vam pojavijo težave pri požiranju, govorjenju ali dihanju, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2025
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	2. november 2025
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	1. januar 2026