

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för botulinum typ A neurotoxin (150 kd) fritt från komplexbildande proteiner dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data gällande iatrogen botulism från litteraturen och spontana rapporter samt en trolig verkningsmekanism, drog PRAC slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller botulinum typ A neurotoxin (150 kD) fritt från komplexbildande proteiner bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för botulinum typ A neurotoxin (150 kd) fritt från komplexbildande proteiner anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller botulinum typ A neurotoxin (150 kd) fritt från komplexbildande proteiner är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen. CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

XEOMIN/BOCOUTURE

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Lokal och avlägsen spridning av toxineffekt

Biverkningar kan uppstå av felplacerade injektioner av botulinumneurotoxin typ A som tillfälligt paralyserar närliggande muskelgrupper. Stora doser kan paralysera muskler som ligger långt bort från injektionsstället.

Biverkningar som möjligen har ett samband med spridning av botulinumtoxin typ A långt bort från injektionsstället har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vissa av dessa kan vara livshotande och det finns rapporter om dödsfall, som i vissa fall associerades med sväljstörningar, lunginflammation och/eller betydande kraftlöshet.

Patienter behandlade med terapeutiska doser kan uppleva svår muskelsvaghet. **Fall av iatrogen botulism har rapporterats efter injektion av botulinumtoxininnehållande produkter.** Patienter eller vårdare bör uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård om **de upplever tecken eller symtom som överensstämmer med spridning av botulinumtoxineffekt eller om** svårigheter att svälja, tala eller andas uppstår **(se avsnitt 4.9).**

Dysfagi har även rapporterats efter injektion i andra ställen än i cervikala muskulaturen.

Avsnitt 4.9

Symtom på överdosering

Förhöjda doser av botulinumneurotoxin typ A kan resultera i uttalad neuromuskulär paralyt utanför injektionsstället med flera olika symtom. Symtom kan inkludera allmän svaghet, ptos, diplopi, andningssvårigheter, talsvårigheter, förlamning av andningsmuskulaturen eller sväljsvårigheter med aspirationspneumoni som följd.

Åtgärder i händelse av överdosering

I händelse av överdosering **eller spridning av toxin** ska patienten övervakas medicinskt för symtom på påtaglig muskelsvaghet eller muskelförlamning. Symtomatisk behandling kan vara nödvändig. Andningsstöd kan krävas om förlamning av andningsmuskulaturen uppträder.

Bipacksedel

Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Biverkningar kan uppstå av felplacerade injektioner av botulinumneurotoxin typ A som tillfälligt förlamar närliggande muskelgrupper. Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om biverkningar som kan relateras till spridning av toxin långt från injektionsstället **och botulism** och kan ge symtom som överensstämmer med effekter från botulinumtoxin typ A (t.ex. **dubbelseende, dimsyn och/eller hängande ögonlock, svårigheter att tala eller andas**, påtaglig muskelsvaghet, sväljningssvårigheter

eller att man får mat eller vätska i luftvägarna). Patienter som får de rekommenderade doserna kan uppleva förstärkt muskelsvaghet.

[...]

Kontakta din läkare och uppsök sjukhusvård omgående om du upplever något av följande:

- svårigheter att andras, svälja eller tala

Relfydess

Produktresumé

Avsnitt 4.4

Spridning av toxineffekter

Säkerhetsdata efter godkännandet för försäljning för andra godkända botulinumtoxininnehållande produkter tyder på att botulinumtoxinet kan ha verkan (t.ex. diplopi, dimsyn och ptos) även utanför det lokala injektionsstället (se avsnitt 4.8). **Fall av iatrogen botulism har rapporterats efter injektion av botulinumtoxininnehållande produkter.** Dessutom har mycket sällsynta fall av biverkningar som troligen beror på spridning av toxineffekterna till ställen långt bort från injektionsstället rapporterats med botulinumtoxin och kan inkludera asteni, generaliserad muskelsvaghet, dysfagi, dysfoni, dysartri, urininkontinens och andningssvårigheter. Dessa symtom överensstämmer med botulinumtoxiners verkningsmekanism och har rapporterats timmar till veckor efter injektion.

Svälj- och andningssvårigheter kan vara livshotande och det finns rapporter om dödsfall relaterade till spridning av toxineffekter. Patienter som redan har svälj- eller andningssvårigheter kan löpa ökad risk för dessa komplikationer. Mer specifikt har mycket sällsynta dödsfall rapporterats efter behandling med botulinumtoxin hos patienter med dysfagi, pneumopati eller signifikant asteni. Relfydess rekommenderas därför inte för sådana patienter.

Patienter eller vårdare ska informeras om att omedelbart söka läkarvård om **de upplever tecken eller symtom som överensstämmer med spridning av botulinumtoxineffekt eller om** svälj-, tal- eller andningssvårigheter uppstår (se avsnitt 4.9).

Avsnitt 4.9

Överdoser

Överdoser kan orsaka uttalad neuromuskulär paralis långt bort från injektionsstället med en rad olika symtom. Andningsstöd kan krävas om överdoser orsakar paralis av andningsmuskler. I händelse av överdoser **eller spridning av toxin** ska patienten övervakas medicinskt i flera veckor med avseende på tecken och/eller symtom på uttalad muskelsvaghet eller muskelparalis. Symtomatisk behandling kan krävas. Symtom på överdoser kanske inte uppträder omedelbart efter injektionen. Inläggning på sjukhus ska övervägas för patienter med symtom på överdoser av botulinumtoxin (t.ex. en kombination av muskelsvaghet, ptos, diplopi, svälj- och talstörningar, eller pares av andningsmuskler).

Bipacksedel

Avsnitt 2

Särskilda varningar

Biverkningar som troligen beror på spridning av toxineffekter till ställen långt bort från injektionsstället **och botulism** har i mycket sällsynta fall rapporterats med botulinumtoxin (t.ex. **dubbelseende, dimsyn och/eller hängande ögonlock, påtaglig muskelsvaghet**, sväljsvårigheter, hosta och kvävningsskänsla vid sväljning, svårigheter att tala eller andas). Dessa symtom har rapporterats timmar till veckor efter injektionen. Sök omedelbart vård om du drabbas av svårigheter att svälja, tala eller andas.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	2 november 2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	1 januari 2026