

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro toxinum botulinicum typus A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje z literatury a spontánní hlášení týkající se iatrogenního botulismu a pravděpodobného mechanismu účinku dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravcích obsahujících toxinum botulinicum typus A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se botulotoxinu typu A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících botulotoxin typu A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Účinky lokálního a vzdáleného šíření toxinu

Nežádoucí účinky mohou nastat u chybně umístěných injekcí botulotoxinu typu A s dočasnou paralýzou okolních skupin svalů. Velké dávky mohou způsobit paralýzu svalů vzdálených od místa vpichu. Byly hlášeny nežádoucí účinky, které mohly souviset se šířením botulotoxinu typu A do vzdálených míst od místa vpichu injekce (viz bod 4.8). Některé z těchto účinků byly život ohrožující a byly hlášeny i případy úmrtí, které byly v některých případech spojeny s dysfagií, pneumonií a/nebo značnou tělesnou slabostí.

Pacienti léčení terapeutickými dávkami mohou zaznamenat nadměrnou svalovou slabost. **Po podání přípravků obsahujících botulotoxin byly hlášeny případy iatrogenního botulismu.** Pacienti nebo jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, aby vyhledali okamžitě lékařskou pomoc, **pokud se objeví jakékoli známky nebo příznaky odpovídající šíření účinku botulotoxinu, nebo** pokud se vyskytnou poruchy polykání, řeči nebo dýchání (**viz bod 4.9**).

Dysfagie byla hlášena též po aplikaci do jiných míst než krčních svalů.

Bod 4.9

Příznaky předávkování

Zvýšené dávky botulotoxinu typu A mohou mít za následek silnou nervosvalovou paralýzu vzdálenou od místa vpichu s různými symptomy. Příznaky mohou zahrnovat celkovou slabost, ptózu, diplopii, dýchací obtíže, obtíže s řečí, paralýzu respiračních svalů nebo obtíže s polykáním, které mohou způsobit aspirační pneumonii.

Opatření při předávkování

V případě předávkování **nebo šíření toxinu** má být pacient pod lékařským dohledem se sledováním symptomů nadměrné svalové slabosti nebo svalové paralýzy. Může být zapotřebí symptomatická léčba. Jestliže nastane paralýza dýchacích svalů, může být nezbytné nasadit respirační podporu.

Příbalová informace

Bod 2

Upozornění a opatření

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky v důsledku chybného umístění injekce botulotoxinu typu A, kdy dochází k přechodnému ochrnutí okolních svalových skupin. Velmi vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky, které mohou souviset se šířením toxinu do vzdálených míst od místa injekce **a s botulismem**, a mohou vyvolat příznaky odpovídající účinkům botulotoxinu typu A (např. **dvojité vidění, rozmazané vidění a/nebo poklesnutá oční víčka, potíže s řečí nebo dýcháním**, nadměrná svalová slabost, obtíže

s polykáním nebo nechtěné vdechnutí jídla či nápoje do dýchacích cest). Pacienti, kterým jsou podávány doporučené dávky, mohou zaznamenat nadměrnou svalovou slabost.

[...]

Informujte svého lékaře a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou následující příznaky:

- potíže s dýcháním, polykáním nebo mluvením

Relfydess

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Šíření účinku toxinu

Údaje o bezpečnosti po uvedení na trh z jiných schválených přípravků obsahujících botulotoxin naznačují, že účinky botulotoxinu (jako je diplopie, rozmazané vidění a ptóza) se mohou projevit i mimo místo lokální aplikace injekce (viz bod 4.8). **Po podání přípravků obsahujících botulotoxin byly hlášeny případy iatrogenního botulismu.** Kromě toho byly při botulotoxinu velmi vzácně hlášeny nežádoucí účinky pravděpodobně související se šířením účinku toxinu do míst vzdálených od místa aplikace, které mohou zahrnovat astenii, generalizovanou svalovou slabost, dysfagii, dysfonii, dysartrii, inkontinenci moči a potíže s dýcháním. Tyto příznaky jsou v souladu s mechanismem účinku botulotoxinů a byly hlášeny v průběhu několika hodin až týdnů po aplikaci injekce.

Potíže s polykáním a dýcháním mohou být život ohrožující a byly hlášeny případy úmrtí související s šířením účinku toxinu. Pacienti s již existujícími obtížemi s polykáním nebo dýcháním mohou být k těmto komplikacím náchylnější. Konkrétně, po léčbě botulotoxinem byly velmi vzácně hlášeny případy úmrtí u pacientů s dysfagií, pneumopatií nebo výraznou astenií. Z tohoto důvodu se přípravek Relfydess u těchto pacientů nedoporučuje. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být upozorněni, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, **pokud se objeví jakékoli známky nebo příznaky odpovídající šíření účinku botulotoxinu, nebo** pokud se vyskytnou poruchy polykání, řeči či dýchání (**viz bod 4.9**).

Bod 4.9

Předávkování

Nadměrné dávky mohou vyvolat rozsáhlou a výraznou nervosvalovou paralýzu s různými příznaky. V případě, že nadměrné dávky způsobí paralýzu dýchacích svalů, může být nezbytná respirační podpora. V případě předávkování **nebo šíření toxinu** má být pacient několik týdnů lékařsky sledován s ohledem na příznaky a/nebo symptomy nadměrné svalové slabosti nebo svalové paralýzy. Může být nutná symptomatická léčba. Příznaky předávkování se nemusí projevit bezprostředně po podání injekce. U pacientů s příznaky předávkování botulotoxinem (např. kombinace svalové slabosti, ptózy, diplopie, poruch polykání a řeči nebo parézy dýchacích svalů) je třeba zvážit hospitalizaci.

Příbalová informace

Bod 2

Zvláštní upozornění

U botulotoxinu byly velmi vzácně hlášeny nežádoucí účinky, pravděpodobně související se šířením účinku toxinu mimo místo aplikace injekce **a s botulismem** (např. **dvojité vidění, rozmazané vidění a/nebo poklesnutá oční víčka, nadměrná svalová slabost**, potíže s polykáním, kašel a dušení při polykání, potíže s řečí nebo dýcháním). Tyto příznaky byly hlášeny v průběhu několika hodin až týdnů po aplikaci injekce. Pokud se u Vás objeví problémy s polykáním, řečí nebo dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	2. listopadu 2025
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	1. ledna 2026