

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy PSUR pro botulotoxin typu A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Velké množství publikací naznačuje, že aplikace injekce Botulotoxinu typu A mají vliv na zvířecí i lidskou svalovou tkáň vedoucí k jejím strukturálním a mechanickým změnám. Dostupné důkazy publikované v systematických přehledech dokonce uvádějí vznik svalové atrofie po injekčním podání, která může přetrvávat měsíce až roky po aplikaci injekce Botulotoxinu typu A. Další studie na zdravých dobrovolnících zároveň zjistila vysoký stupeň neurogenní atrofie ještě po 12 měsících od aplikace injekce léčivého přípravku, konkrétně přípravku Xeomin. Histopatologicky byla v místě aplikace potvrzena atrofie neurogenních svalových vláken s následnou hypertrofií. V kontralaterálním kontrolním svalu tyto změny nebyly pozorovány. V literatuře byla dále popsána „deformita přesýpacích hodin“, která je důsledkem atrofie *m. temporalis*, sekundárně se vyskytující při aplikaci botulotoxinu typu A. Tato zjištění z vědecké literatury jsou podložena údaji v informacích o přípravku jiných léčivých přípravků obsahujících botulotoxin. Nedávné výzkumy ukázaly, že vzhledem ke stejnému mechanismu účinku dostupných přípravků obsahujících botulotoxin typu A, nejsou pozorované jevy ve svalu pravděpodobně specifické pro konkrétní přípravek. Intenzita, trvání a reverzibilita svalové atrofie po injekcích botulotoxinu typu A nebyly dosud plně vysvětleny. Kompenzační mechanismy, svalové poruchy a jejich nedostatečně popsaný klinický význam mohou zapříčinit nedostatečnou detekci neurogenní atrofie v klinických a post-marketingových studiích. A proto na základě vyhodnocení dostupných důkazů je zahrnutí „svalové atrofie“ do informací o přípravku považováno za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## 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 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 dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem botulotoxinu typu A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **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 ~~přeškrtnutý~~)

### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně s četností výskytu není známo:

#### **svalová atrofie**

#### **Příbalová informace**

- 4. Možné nežádoucí účinky

#### **smrštění svalů po injekci**

V souhrnu údajů o přípravku je třeba zavést tabulkový seznam nežádoucích účinků pro sekci Postmarketingové zkušenosti (tj. třídy orgánových systémů a četnosti výskytu).

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	03/11/2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	02/01/2020