

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per la neurotossina botulinica di tipo A (150 kD) priva di proteine complessanti, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee relative al botulismo iatrogeno e a un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti a base di neurotossina botulinica di tipo A (150 kD) priva di proteine complessanti devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla neurotossina botulinica di tipo A (150 kD) priva di proteine complessanti il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti neurotossina botulinica di tipo A (150 kD) priva di proteine complessanti sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale autorizzato a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

XEOMIN/BOCOUTURE

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Effetto della diffusione locale o a distanza della tossina

In seguito a iniezioni di neurotossina botulinica di tipo A effettuate in siti d'iniezione inappropriati possono verificarsi effetti indesiderati con paralisi temporanea di gruppi di muscoli circostanti. Dosi elevate possono causare paralisi in muscoli distanti dal sito di iniezione.

Ci sono stati casi di effetti indesiderati che possono essere correlati alla diffusione della tossina botulinica di tipo A in siti distanti dal sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8). Alcuni di questi possono essere pericolosi per la vita e ci sono stati casi mortali associati a volte con disfagia, polmonite e/o astenia eccessiva.

Pazienti trattati con dosi terapeutiche possono presentare una eccessiva debolezza muscolare. **Casi di botulismo iatrogeno sono stati segnalati in seguito a iniezione di prodotti a base di tossina botulinica.** I pazienti o coloro che li assistono devono sapere che è necessario richiedere l'immediato intervento del medico **se manifestano qualsiasi segno o sintomo compatibile con la diffusione dell'effetto della tossina botulinica** o in caso di comparsa di disturbi della deglutizione, dell'eloquio o della respirazione (**vedere paragrafo 4.9**).

Disfagia è stata riferita anche in seguito all'iniezione in siti differenti dalla muscolatura cervicale.

Paragrafo 4.9

Sintomi di sovradosaggio

Un aumento delle dosi di neurotossina botulinica di tipo A può determinare paralisi neuromuscolare pronunciata in aree distanti dalla sede d'iniezione con una varietà di sintomi. I sintomi possono includere debolezza generalizzata, ptosi, diplopia, difficoltà di respirazione, difficoltà di eloquio, paralisi della muscolatura respiratoria o difficoltà di deglutizione che possono causare polmonite da aspirazione.

Misure in caso di sovradosaggio

Nel caso di un sovradosaggio **o di diffusione della tossina** il paziente deve essere monitorato a livello clinico per sintomi di eccessiva debolezza muscolare o paralisi muscolare. Può essere necessario un trattamento sintomatico. Può essere necessario un supporto respiratorio, qualora si instauri una paralisi dei muscoli respiratori.

Foglio illustrativo

Avvertenze e precauzioni

In seguito a iniezioni di neurotossina botulinica di tipo A effettuate in siti d'iniezione inappropriati possono verificarsi effetti indesiderati che possono paralizzare temporaneamente gruppi di muscoli circostanti. Sono stati riportati casi molto rari di effetti indesiderati che possono essere collegati alla diffusione della tossina lontano dal sito di iniezione **e botulismo** e che ha prodotto sintomi coerenti con gli effetti della tossina botulinica di tipo A (ad es. **visione doppia, visione offuscata e/o palpebre**

cadenti, problemi a parlare o respirare, debolezza muscolare eccessiva, difficoltà a deglutire o ingestione accidentale di cibo o liquidi nelle vie aeree). I pazienti trattati con le dosi raccomandate possono sviluppare eccessiva debolezza muscolare.

[...]

Contatti il medico e cerchi immediatamente un consulto se si presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- difficoltà a respirare, deglutire o parlare.

Relfydess

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

Effetto della diffusione della tossina

I dati di sicurezza post-commercializzazione di altri prodotti autorizzati a base di tossina botulinica suggeriscono che gli effetti della tossina botulinica (come diplopia, visione offuscata e ptosi) possono essere osservati al di là del sito di iniezione locale (vedere paragrafo 4.8). **Casi di botulismo iatrogeno sono stati segnalati in seguito a iniezione di prodotti a base di tossina botulinica.** Inoltre, con la tossina botulinica sono state segnalate molto raramente reazioni avverse possibilmente correlate alla diffusione dell'effetto della tossina a distanza dal sito di iniezione, che possono includere astenia, debolezza muscolare generalizzata, disfagia, disfonia, disartria, incontinenza urinaria e difficoltà respiratorie. Questi sintomi sono coerenti con il meccanismo d'azione delle tossine botuliniche e sono stati riportati da ore a settimane dopo l'iniezione.

Le difficoltà nella deglutizione e nella respirazione possono mettere a rischio la vita e sono stati segnalati casi di morte legati alla diffusione degli effetti della tossina. I pazienti con preesistenti difficoltà nella deglutizione o nella respirazione possono essere più suscettibili a queste complicazioni. In particolare, in seguito al trattamento con tossina botulinica, sono stati segnalati casi molto rari di morte in pazienti affetti da disfagia, pneumopatia o astenia significativa. Pertanto, Relfydess non è raccomandato in questi pazienti.

Ai pazienti o a coloro che li assistono deve essere consigliato di richiedere immediata assistenza sanitaria **se manifestano qualsiasi segno o sintomo compatibile con la diffusione dell'effetto della tossina botulinica o** nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, dell'eloquio o della respirazione **(vedere paragrafo 4.9).**

Paragrafo 4.9

Sovradosaggio

Dosi eccessive possono generare una paralisi neuromuscolare a distanza e profonda con una varietà di sintomi. Può essere necessario un supporto respiratorio quando dosi eccessive causano la paralisi dei muscoli respiratori. In caso di sovradosaggio **o di diffusione della tossina,** il paziente deve essere monitorato medicalmente per diverse settimane per rilevare eventuali segni e/o sintomi di eccessiva debolezza muscolare o paralisi muscolare. Può essere necessario un trattamento sintomatico. I sintomi di sovradosaggio possono non essere presenti immediatamente dopo l'iniezione. Nei pazienti con sintomi di sovradosaggio da tossina botulinica (ad es. una combinazione di debolezza muscolare, ptosi, diplopia, disturbi della deglutizione e dell'eloquio o paresi dei muscoli respiratori) deve essere preso in considerazione il ricovero in ospedale.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Avvertenze speciali

Effetti collaterali probabilmente correlati alla diffusione dell'effetto della tossina lontano dalla sede di iniezione **e botulismo** sono stati riportati molto raramente con la tossina botulinica (ad es. **visione doppia, visione offuscata e/o palpebre cadenti, eccessiva debolezza muscolare**, difficoltà a deglutire, tosse e soffocamento durante la deglutizione, difficoltà a parlare o a respirare). Questi sintomi sono stati segnalati da ore a settimane dopo l'iniezione. Richieda immediatamente assistenza medica se riscontra difficoltà a deglutire, parlare o respirare.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	2 novembre 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	1° gennaio 2026