

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione  
dei termini dell'Autorizzazione(i)  
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 neurotossina botulinica di tipo a (150 kD) priva di proteine complessanti, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

una serie di pubblicazioni suggerisce in maniera convincente che le iniezioni di neurotossina botulinica di tipo A esercitano una notevole influenza sulle proprietà dei muscoli negli animali e nell'uomo, causandone alterazioni strutturali e meccaniche. Inoltre, revisioni sistematiche pubblicate hanno rivelato che le evidenze disponibili indicano un'atrofia muscolare post-iniezione, che può durare per un periodo variabile da mesi ad anni dopo esposizione a neurotossina botulinica. In aggiunta, uno studio su volontari sani ha rivelato un elevato grado di atrofia neurogena anche dopo 12 mesi dopo l'iniezione del prodotto in oggetto, ovvero *Xeomin*. L'istopatologia ha confermato atrofia neurogena della fibra muscolare con un certo grado di ipertrofia compensatoria della fibra nel muscolo iniettato. Non sono state osservate modifiche di questo tipo nel muscolo controlaterale di controllo. Inoltre, è stata descritta in letteratura la "deformità a clessidra", che è la conseguenza dell'atrofia del muscolo temporale, secondaria al trattamento con neurotossina botulinica di tipo A. I risultati pubblicati nella letteratura scientifica sono egualmente supportati da dati presenti nelle informazioni sul prodotto di altre preparazioni a base di tossina botulinica.

Ricerche recenti hanno dimostrato che a causa dell'identico meccanismo d'azione delle preparazioni di neurotossina botulinica di tipo A, è improbabile che i fenomeni osservati all'interno del muscolo siano specifici di una particolare preparazione. L'intensità, la durata e la reversibilità dell'atrofia muscolare conseguente a iniezioni di neurotossina botulinica di tipo A restano non pienamente comprese. Di conseguenza, l'atrofia neurogena può non essere rilevata negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, a causa di possibili meccanismi di compensazione, di disturbi muscolari di base o per la sua rilevanza clinica inesplorata. In conclusione, l'inclusione di "atrofia muscolare" nelle informazioni sul prodotto viene giudicata legittima in base alla valutazione delle evidenze disponibili.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'Autorizzazione(i) all'Immissione in Commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su 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 sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti neurotossina botulinica di tipo a (150 kD) priva di proteine complessanti fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

### **Modifiche alle informazioni sul prodotto di specialità medicinali autorizzate a livello nazionale**

**Modifiche da includere nei relativi paragrafi delle Informazioni sul Prodotto** (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo cancellato ~~barrato~~)

#### **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

- Paragrafo 4.8

Deve essere aggiunta la seguente reazione avversa nella SOC Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo con frequenza non nota:

#### **atrofia muscolare**

#### **Foglio illustrativo**

- 4. Possibili effetti indesiderati

#### **contrazione del muscolo iniettato**

Deve essere implementato un elenco tabellare di reazioni avverse (ad es. presentate per SOC e frequenza) per il paragrafo Esperienza Post-Marketing del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

### **Allegato III**

#### **Tempistiche per l'implementazione di questa posizione**

## Tempistiche per l'implementazione di questa posizione

Adozione della posizione del CMDh:	Riunione del CMDh del settembre 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati alla posizione alle Autorità Nazionali Competenti:	03/11/2019
Implementazione della posizione da parte degli Stati Membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/01/2020