

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
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*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tossina botulinica di tipo A, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una revisione sull'edema palpebrale nell'indicazione emicrania cronica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha identificato una serie di casi nell'indicazione emicrania cronica in cui l'edema palpebrale si è sviluppato con un'associazione temporale alla somministrazione di BOTOX e inoltre sono stati identificati numerosi casi di rechallenge positivo in cui l'edema si è riverificato a seguito di un successivo trattamento con BOTOX. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto che dei 44 casi non gravi segnalati durante l'intervallo, 11 sono stati confusi in quanto si verificavano con la concomitante somministrazione di farmaci noti per causare edema peri-orbitale o facciale, tuttavia il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha discusso i tempi di somministrazione dei farmaci co-sospetti (i pazienti potrebbero essere stati in terapia con questi farmaci da lungo tempo) e pertanto non è possibile determinare se siano veri e propri fattori confondenti nel contesto dell'ADR in valutazione. Per i restanti 33 casi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto che non vi sono informazioni sufficienti per la valutazione. Pur riconoscendo che l'edema palpebrale è già elencato come ADR per l'indicazione "blefarospasmo, spasmo emifaciale e distonie associate" e per le rughe glabellari, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene che le dosi più basse raccomandate nel muscolo corrugatore per l'indicazione emicrania cronica non sarebbero di supporto ad una associazione causale. Tuttavia, sebbene le informazioni sulle dosi negli specifici siti non siano note, la somministrazione totale riportata nei casi sopra indicati rientra nella dose complessiva raccomandata per l'indicazione emicrania cronica di "da 155 a 195 unità somministrate per via intramuscolare con iniezioni da 0,1 ml da eseguire in 31 siti, estendibili a 39". Per BOTOX, l'edema palpebrale è attualmente elencato solo sotto l'indicazione "Blefarospasmo" come già menzionato. Complessivamente, dati i quattro casi riportati di rechallenge e il fatto che si tratta di una ADR già presente in etichetta per altre indicazioni con siti simili di iniezione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve riportare "Edema palpebrale" come ADR per l'indicazione emicrania cronica e all'interno della tabella delle ADR relative ai casi ricevuti da fonti post-marketing.

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 delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tossina botulinica di tipo A il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tossina botulinica di tipo A sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti tossina botulinica di tipo A fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella 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 medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

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

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

I seguenti effetti indesiderati devono essere aggiunti sotto la SOC Patologie dell'occhio e devono essere inclusi sotto la sezione "Ulteriori informazioni" relativa alle ADR ricevute da fonti post-marketing.

- **Edema palpebrale**

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza riportando "**Gonfiore della palpebra**"

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 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03/11/2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/01/2020