

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/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) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per la tossina botulinica di tipo A (tranne per i prodotti autorizzati a livello centrale), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sul botulismo iatrogeno provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti la tossina botulinica di tipo A (tranne per i prodotti autorizzati a livello centrale) 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/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla tossina botulinica di tipo A (tranne per i prodotti autorizzati a livello centrale) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti tossina botulinica di tipo A (tranne per i prodotti autorizzati a livello centrale) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

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

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/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~~)

## **BOTOX**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### Paragrafo 4.4

Sono state riportate reazioni avverse dovute alla diffusione della tossina a distanza dal punto di somministrazione (vedere paragrafo 4.8), che hanno causato a volte decesso, talvolta associate a disfagia, polmonite e/o ad una astenia significativa. I sintomi sono correlati al meccanismo di azione della tossina botulinica e sono stati riportati da ore a settimane dopo l'iniezione.

**Dopo l'iniezione di prodotti contenenti tossina botulinica sono stati riportati casi di botulismo iatrogeno. I pazienti o coloro che li assistono devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso nel caso di comparsa di segni e sintomi riconducibili all'effetto della diffusione della tossina botulinica o in presenza di disturbi della deglutizione, dell'eloquio o di patologie respiratorie (vedere paragrafo 4.9).**

Il rischio di sintomi **dovuti alla diffusione della tossina** è probabilmente maggiore in pazienti con condizioni di base o comorbidità che possono predisporli a questi sintomi, inclusi i bambini e gli adulti trattati per spasticità, e che sono stati trattati con alte dosi.

Pazienti trattati con dosi terapeutiche possono anche manifestare esagerata debolezza muscolare.

#### Paragrafo 4.9

I segni di sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione. Nel caso di iniezione o ingestione accidentale o di sospetto sovradosaggio **o diffusione della tossina**, il paziente deve essere monitorato clinicamente per diversi giorni per eventuali segni e sintomi di debolezza generale o paralisi muscolare. Il ricovero ospedaliero deve essere preso in considerazione nei pazienti che presentano sintomi riconducibili a un avvelenamento da tossina botulinica di tipo A (debolezza generalizzata, ptosi, diplopia, disturbi della deglutizione e dell'eloquio o paresi dei muscoli respiratori).

### **Foglio illustrativo**

#### Paragrafo 2

Lei, o chi si prende cura di lei, deve contattare il medico e richiedere immediata attenzione se si verifica quanto segue:

- difficoltà di respirazione, deglutizione o nella capacità di parlare

[...]

Reazioni avverse possibilmente correlate alla diffusione della tossina a distanza rispetto al sito di somministrazione **e casi di botulismo** sono stati riportati con la tossina botulinica (ad esempio **visione doppia, visione annebbiata e/o palpebre cadenti, difficoltà di respirazione o nella capacità di parlare, eccessiva** debolezza muscolare, difficoltà nel deglutire o cibo indesiderato o liquido nelle vie aeree). Queste reazioni avverse possono essere da lievi a gravi, possono richiedere un trattamento e in alcuni casi possono essere fatali. Questo è un rischio particolare per i pazienti con una malattia di fondo che li rende suscettibili a questi sintomi.

## **BOTOX COSMETIC**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### Paragrafo 4.4

Sono state segnalate molto raramente reazioni avverse con la tossina botulinica forse correlate alla diffusione della tossina a distanza dal sito di somministrazione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati con dosi terapeutiche possono riportare eccessiva debolezza muscolare. Le difficoltà nella deglutizione e nella respirazione sono gravi e possono provocare morte. Non è raccomandata l'iniezione di VISTABEX in pazienti con una storia di disfagia ed aspirazione. **Dopo l'iniezione di prodotti contenenti tossina botulinica sono stati riportati casi di botulismo iatrogeno.** I pazienti devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso se **manifestano segni o sintomi correlati all'effetto della diffusione della tossina botulinica o nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione (vedere paragrafo 4.9).**

#### Paragrafo 4.9

I segni di sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione. In caso di iniezione accidentale o ingestione **o di sospetto sovradosaggio o diffusione della tossina**, il paziente deve essere tenuto sotto controllo medico per alcuni giorni allo scopo di rilevare eventuali segni e sintomi di debolezza generale o paralisi muscolare. Deve essere considerato il ricovero in ospedale per quei pazienti che presentano sintomi di intossicazione da tossina botulinica di tipo A (debolezza generale, ptosi, diplopia, disturbi della deglutizione e della parola, o paresi dei muscoli respiratori).

### **Foglio illustrativo**

#### Paragrafo 2

#### Avvertenze e precauzioni

L'avvertenza deve essere modificata come segue:

Molto raramente sono stati riportate con la tossina botulinica reazioni avverse forse correlate alla diffusione della tossina lontano dal sito di somministrazione **e casi di botulismo (ad es. visione doppia, visione annebbiata e/o palpebre cadenti, difficoltà di respirazione o nel parlare, eccessiva** debolezza muscolare, difficoltà di deglutizione o accidentale passaggio di cibi o liquidi nelle vie respiratorie). I pazienti trattati con dosi terapeutiche possono riportare eccessiva debolezza muscolare.

Consulti il medico immediatamente:

- Se trova difficoltà di deglutizione, nella parola o nella respirazione dopo il trattamento.

### **Letybo**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### Paragrafo 4.4

#### **Effetti della diffusione locale o a distanza della tossina**

Molto raramente con la tossina botulinica sono state segnalate reazioni avverse possibilmente legate alla diffusione della tossina a distanza dalla sede di somministrazione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati con dosi terapeutiche possono manifestare una eccessiva debolezza muscolare. Le difficoltà nella deglutizione e nella respirazione sono gravi e possono portare alla morte. L'iniezione di Letybo non è raccomandata in pazienti con una storia di disfagia e aspirazione.

**Dopo l'iniezione di prodotti contenenti tossina botulinica sono stati riportati casi di botulismo iatrogeno.** I pazienti devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso medico se **manifestano segni o sintomi correlati all'effetto della diffusione della tossina botulinica o** nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, dell'eloquio o della respirazione **(vedere paragrafo 4.9).**

Paragrafo 4.9

Gestione del sovradosaggio

In caso di iniezione accidentale o ingestione **o di sospetto sovradosaggio o diffusione della tossina,** il paziente deve essere monitorato dal punto di vista medico per rilevare segni e sintomi di debolezza generalizzata o paralisi muscolare. È necessario prendere in considerazione il ricovero in ospedale per i pazienti che presentano sintomi di avvelenamento da tossina botulinica di tipo A (debolezza generalizzata, ptosi, diplopia, disturbi della deglutizione e dell'eloquio, o paresi dei muscoli respiratori).

**Foglio illustrativo**

Paragrafo 2

**Avvertenze e precauzioni**

L'avvertenza deve essere modificata come segue:

Effetti indesiderati dovuti alla diffusione della tossina botulinica lontano dal sito di iniezione **e casi di botulismo** sono stati riportati molto raramente **in seguito all'uso di tossina botulinica,** come ad esempio **visione doppia, visione offuscata e/o palpebre cadenti, difficoltà di respirazione o nel linguaggio,** eccessiva debolezza muscolare, **difficoltà di deglutizione o presenza indesiderata di cibo o liquidi nelle vie aeree.** Le difficoltà nella deglutizione e nella respirazione sono gravi e possono portare alla morte. In caso di difficoltà nella deglutizione, nel linguaggio o nella respirazione, si rivolga immediatamente a un medico.

### **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                      |