

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA (LES) FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S), LE(LES)  
DOSAGE(S) DU(DES) MÉDICAMENTS, LA(LES) VOIE(S) D'ADMINISTRATION, LE(LES)  
DEMANDEUR(S), LE(LES) TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de Demandeur mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Allemagne	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	
Danemark	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	
Suède	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	
Autriche	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	
Espagne	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	
Finlande	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	
France	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	
Italie	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	
Luxembourg	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire	

Norvège	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire
Pologne	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire
Portugal	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire
Royaume-Uni	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Francfort/Main Allemagne	Xeomin	100 unités DL <sub>50</sub>	poudre pour solution injectable	voie intramusculaire

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES  
RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA  
NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE XEOMIN <(voir Annexe I)>

- Questions relatives à la qualité

D'un point de vue qualitatif, Xeomin est hautement purifié et diffère de la substance contenue dans Botox® et Dysport® en ce qu'il ne contient pas de protéines complexantes (hémagglutinines).

Aucun point lié à la qualité n'a fait l'objet d'un désaccord lors de la procédure de reconnaissance mutuelle.

- Questions relatives à l'efficacité

Le programme de développement clinique était composé de 5 études, tel que décrit dans le tableau ci-après :

Tableau 1. Liste des études cliniques

Pays de l'étude	Phase, population et plan expérimental	Traitement	Principal critère d'évaluation
<b>ÉTUDES RÉALISÉES</b>			
BTC-9901 Allemagne	Phase 1 14 volontaires sains, de sexe masculin Essai ouvert, comparaison au sein du traitement	4 U de Xeomin et Botox par voie intramusculaire	Modification de l'amplitude maximale du PAMC
MRZ-0113 Allemagne	Phase 1b 32 volontaires sains, de sexe masculin Essai en double aveugle, avec comparaison au sein du traitement, étudiant le profil de réponse à la dose, la diffusion systémique et la durée de l'effet	2, 4, 16 ou 32 U de Xeomin et Botox par voie intramusculaire	Diminution du PAMC à la semaine 4 Suivi pendant 52 semaines
BTC-9801 Allemagne	Étude de détermination de la dose de phase 2 53 patients atteints de torticolis spasmodique Essai ouvert, randomisé, comparaison active	Xeomin : 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U Botox : 30/60 U par voie intramusculaire	Modification de l'amplitude maximale du PAMC après 2 semaines
MRZ-0013 Europe et Israël	Phase 3 466 patients atteints de dystonie cervicale Essai parallèle en double aveugle, randomisé, avec contrôle actif (Botox)	70 à 300 U de Xeomin ou Botox par voie intramusculaire	Modification du score de sévérité TWSTRS après 4 semaines
MRZ-0003 Europe et Israël	Phase 3 304 patients atteints de blépharospasme Essai parallèle en double aveugle, randomisé, avec contrôle actif (Botox)	Jusqu'à 70 U de Xeomin et Botox par voie intramusculaire	Modification du score JRS après 3 semaines

PAMC : potentiel d'action musculaire cumulé

TWSTRS : *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (échelle Toronto de notation du torticolis spasmodique)

JRS : *Jankovic Rating Scale* (échelle de notation de Jankovic)

U : unités

EDB : *Extensor digitorum brevis* (court extenseur des orteils ou pédieux)

Le programme d'essais cliniques fourni se présentait comme suit :

- Deux études de phase I (MRZ/BTC-9901 et MRZ/BTC-0113), la dernière ayant eu lieu une fois les études de phase III terminées.
- Une étude de phase II (MRZ/BTC-9801).
- Deux études de phase III. Chaque étude était consacrée à l'une des indications prévues : torticolis spasmodique (MRZ/BTC-0013) et blépharospasme (MRZ/BTC-0003).

Par ailleurs, trois études cliniques sont en cours avec Xeomin :

- Dans une étude portant sur la spasticité des membres supérieurs (MRZ 0410), 144 patients ont débuté le deuxième cycle d'injection et reçoivent des doses pouvant atteindre 400 U de Xeomin.
- Dans une étude portant sur la dystonie cervicale (MRZ 0408), qui prévoit l'administration de doses pouvant aller jusqu'à 240 U de Xeomin, 31 patients ont débuté le deuxième cycle d'injection.
- Dans l'étude portant sur le blépharospasme (MRZ 0433), un patient a débuté le deuxième cycle d'injection.

### **Posologie**

Le demandeur a déposé les résultats de trois études non cliniques, deux études de phase I, une étude de phase II et une étude de phase III pour prouver qu'une posologie sûre avait été établie pour Xeomin.

- **Données non cliniques**

Dans les études non cliniques, l'effet pharmacologique (c'est-à-dire le degré d'activité paralysante, l'effet sur la motilité, l'effet sur la paralysie au fil du temps et la durée) de Xeomin a été comparé à celui de Botox :

- L'activité paralysante de Xeomin et de Botox a été évaluée lors d'un test de paralysie chez la souris, après 3 injections consécutives en intramusculaire à 6 et 13 semaines d'intervalle, pour une dose allant jusqu'à 0,64 unité de dose létale (UDL)/animal pour Xeomin et Botox (soit environ 32 UDL/kg).
- L'influence de Xeomin et de Botox sur la motilité (mouvements statiques et actifs) a été évaluée chez la souris par une étude portant sur la toxicité aiguë par voie intraveineuse, jusqu'à 68 UDL/kg.
- L'efficacité paralysante de Xeomin et Botox a été analysée par électromyographie (EMG) *in vivo* chez des singes mâles suite à une injection unique par voie intramusculaire de 16 UDL/kg dans le moyen fessier gauche.

Les données non cliniques ont clairement mis en évidence qu'une unité de Xeomin est équivalente à une unité de Botox et une réponse à la dose est apparue nettement chez les deux espèces étudiées. D'après ces résultats, il est possible de conclure que l'effet pharmacologique de Xeomin et celui de Botox sont presque comparables chez l'animal.

- **Données cliniques**

Les deux études de phase I ont montré que des doses équivalentes de Xeomin sont aussi efficaces que Botox d'après les mesures obtenues par EMG ; il a clairement été démontré que les effets paralysants de Xeomin et de Botox croissent à mesure que la dose est augmentée et une tendance comparable a été observée dans une étude de phase II.

Dans l'étude de détermination de la dose de phase II, l'efficacité de Xeomin administré à trois doses différentes (10, 20 et 30 U) a été comparée à celle de la dose optimale de Botox (30 U) chez des patients présentant un torticolis spasmodique.

La principale variable d'efficacité était la diminution du tracé le plus pertinent (celui présentant la plus grande amplitude) de l'électromyographie (EMG) de surface, par rapport au niveau de référence, dans le muscle sternocléidomastoïdien dystonique lors d'une activation volontaire maximale 14 jours après l'injection. L'étude n'a pas permis de déterminer la dose thérapeutique optimale de Xeomin dans le traitement du torticolis

spasmodique car aucune différence de traitement significative sur le plan statistique (globalement ou par paires) n'a été observée. En revanche, une efficacité similaire entre Xeomin et Botox dans les relevés d'EMG a pu être démontrée. Par ailleurs, la variation moyenne du tracé d'EMG de surface dans le muscle sternocléidomastoïdien, considérée comme un paramètre objectif, indique une nette relation dose-effet pour Xeomin.

Considérant les données des études non cliniques, l'étude de phase I et ses conclusions et l'étude de phase II (bien qu'il n'ait été possible d'en tirer que des conclusions limitées), le dosage de Xeomin dans les deux études de phase III a été défini d'après la dose établie pour Botox. Cette approche est considérée comme acceptable. Au cours d'une procédure de conseil scientifique qui s'est déroulée en 2000, l'EMA n'avait pas exigé ni recommandé la réalisation d'autres études de phase II avant le lancement des études de phase III.

Le demandeur a présenté des données d'efficacité issues d'une étude de phase III pour le torticolis spasmodique. Cette étude prouvait la non-infériorité de Xeomin (70-300 U) par rapport à Botox (70-300 U). Une relation dose-efficacité similaire a été établie pour Xeomin et Botox après une injection chez des patients présentant un torticolis spasmodique dans une étude de phase III.

Prises conjointement, les données non cliniques et les données issues du programme de développement clinique, conçu conformément aux conseils scientifiques de l'EMA, ont apporté des preuves suffisantes pour confirmer qu'il est justifié d'établir un ratio de dose 1:1 entre Xeomin et Botox en termes d'efficacité et de tolérance et d'adopter le dosage établi pour Botox. Dans ce contexte, un programme plus approfondi de détermination de la dose n'aurait pas été justifié d'un point de vue éthique.

- Données relatives à la tolérance

Le tableau ci-dessous répertorie les événements indésirables survenus lors des études de phase II et de phase III (dystonie) :

*Tableau 2. Événements indésirables lors des études de phase II (BTC 9801) et de phase III dans le cas de la dystonie cervicale (MRZ 0013)*

	Étude de phase II sur la dystonie cervicale (BTC 9801) – ITT					Étude de phase III sur la dystonie cervicale (MRZ 0013) - ITT	
	Xeomin 10/20 U	Xeomin 20/40 U	Xeomin 30/60 U	Botox 30/60 U	Xeomin Total	Botox	Xeomin
Nbre total de sujets	14	13	14	12	41	232	231
Sujets présentant des EI	5	5	2	6	12	57	65
	(35,7%)	(38,5%)	(14,3%)	(50,0%)	(29,3%)	(24,8%)	(28,1%)

Du fait du nombre très réduit de sujets dans chaque groupe, les résultats de l'étude de phase II n'ont pas été considérés comme utiles en ce qui concerne la tolérance. Il convient de noter que certains événements indésirables ont été signalés uniquement chez des patients traités par Xeomin, comme la dysphagie, signalée chez un patient dans chacun des groupes sous Xeomin, contre zéro patient du groupe Botox. En outre, deux événements indésirables ont été classés comme liés au médicament de l'étude, alors que cela n'a jamais été le cas dans le groupe sous Botox. Ces deux événements indésirables liés au médicament sont apparus chez un seul et même patient qui avait reçu 30/60 U de Xeomin (douleur au site d'injection et dysphagie).

Le fait que les études de phase III aient été menées sur des patients déjà traités par Botox fait l'objet d'une remarque dans le RCP qui stipule désormais que « les données sont limitées pour les patients naïfs de traitement ».

## Manque de données sur les administrations répétées et nécessité d'obtenir plus d'informations sur l'immunogénicité

- Données non cliniques

Deux études non cliniques, LPT10929 et LPT12444, ont été menées sur des lapins, consistant en l'administration répétée de fortes doses de Xeomin (25 UDL/animal pour LPT10929 et 16 à 40 UDL/animal pour LPT12444) à intervalles très courts :

- Dans l'étude LPT10929, à la semaine 12 de l'étude, deux semaines après la dernière injection, des anticorps neutralisant la neurotoxine botulique de type A ont été découverts chez 4 des 8 lapins survivants traités par Botox mais chez aucun des 10 lapins survivants traités par Xeomin.

- Dans l'étude LPT12444, à la semaine 36 de l'étude, trois semaines après la dernière injection, le test ELISA (indiquant la présence d'anticorps dirigés contre la neurotoxine botulique de type A) a révélé que 7 des 20 lapins traités par Botox présentaient une réponse positive et quatre d'entre eux affichaient une activité de neutralisation de la neurotoxine botulique de type A lors d'un dosage dans l'hémi-diaphragme (test qui permet de déterminer s'il s'agit d'anticorps neutralisants ou non). À l'inverse, un animal traité par Xeomin a été testé positif au test ELISA mais sans qu'aucune activité neutralisante n'ait été détectée dans l'hémi-diaphragme.

Dans l'étude non clinique, Xeomin est apparu ni plus ni moins immunogène que Botox, même à des doses nettement supérieures à la dose recommandée chez l'homme.

- Données cliniques

Botox et Xeomin sont des substances différentes en ce qui concerne la teneur en protéine clostridiale, même si les deux médicaments contiennent la même neurotoxine de 150 kDa, qui est le principe actif réel. Botox affiche une teneur en protéine de 5 ng/100 U, ce qui correspond à la neurotoxine de 150 kDa et à des protéines complexantes non efficaces. Après administration, la neurotoxine et les protéines complexantes se dissocient rapidement. Xeomin affiche une teneur en protéine de 0,6 ng/100 U seulement car il ne contient que la neurotoxine de 150 kDa, sans protéines complexantes. Considérant ces chiffres, il est très peu plausible qu'une injection de Xeomin génère plus d'échecs thérapeutiques secondaires que Botox.

Xeomin a été mis au point en vue de réduire le risque de formation d'anticorps neutralisants, qui peut entraîner un échec thérapeutique secondaire. Certaines publications d'études cliniques ont été citées (Jankovic et al, 2003<sup>1</sup>, 2006<sup>2</sup>, Barnes et al, 2005<sup>3</sup>) pour étayer l'hypothèse selon laquelle le nombre d'anticorps est corrélé à la teneur en protéine clostridiale et donc confirmer que le risque de développer une non-réponse secondaire serait diminué chez les patients traités par Xeomin.

En 2003, Jankovic a comparé 130 patients traités pour dystonie cervicale avec le médicament Botox d'origine (25 ng de protéine/100 U avant 1998), dont 42 n'ont reçu que la première formulation de Botox et 119 étaient traités avec la formulation actuelle de Botox (5 ng de protéine/100 U depuis 1998). Des anticorps bloquants ont été détectés chez 4 des 42 patients (9,5%) traités uniquement avec la première formulation de Botox et chez aucun patient traité uniquement avec la formulation actuelle de Botox, malgré le fait que la dose moyenne administrée à chaque visite soit plus élevée pour la formulation actuelle de Botox que pour la formulation d'origine. Ces conclusions doivent être interprétées avec précaution car tous les patients n'ont pas fait l'objet d'un dosage systématique des anticorps dirigés contre la toxine botulique.

Les réactions immunologiques sous Xeomin ont fait l'objet d'études spécifiques lors de l'étude de phase III MRZ-0013 portant sur des patients atteints de dystonie cervicale. Le demandeur a fourni les données concernant l'évolution du score de sévérité TWSTRS chez les patients positifs au test de l'hémi-diaphragme entre la visite de contrôle (3 semaines après l'injection) et la visite finale (12 semaines après l'injection). Ces données étaient réparties en trois sous-groupes : les patients

<sup>1</sup> Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. *Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia.* *Neurology* 2003; 60(7): 1186-1188.

<sup>2</sup> Jankovic J, Hunter C, Dolimbek BZ, Dolimbek GS, Adler CH, Brashear A, et al. *Clinicoimmunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia.* *Neurology* 2006; 67(12): 2233-2235.

<sup>3</sup> Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, et al. *The use of Botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to Botulinum toxin type-A -- initial experiences.* *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 947-955.



négatifs au test de l'hémiaphragme, les patients positifs avec un titrage d'anticorps <5 mU/ml et les patients positifs avec un titrage d'anticorps >5 mU/ml.

Parmi les patients sous Xeomin dont le test de l'hémiaphragme était négatif au départ, ce qui indiquait l'absence d'anticorps neutralisants, 2 individus étaient positifs (<5 mU/ml) lors de la visite finale. Parmi les patients sous Botox, 4 individus dont le test était négatif au départ étaient positifs (<5 mU/ml chez 3 patients et >5 mU/ml chez 1 patient) lors de la visite finale. En outre, le titrage est passé de la catégorie <5 mU/ml à la catégorie >5 mU/ml chez 2 patients dans chaque groupe de traitement. Dans les deux groupes de traitement, 4 patients positifs au test de l'hémiaphragme au départ étaient toujours négatifs lors de la visite finale.

Dans l'étude de phase III MRZ-0003 chez des patients atteints de blépharospasme, aucun patient dans les deux groupes de traitement ne présentait un titrage d'anticorps supérieur à 1 mU/l, que ce soit au départ ou lors de la visite finale.

La valeur informative des études de phase III concernant l'immunogénicité est limitée car les patients avaient déjà été traités par Botox et Xeomin n'a été administré qu'une fois. Par conséquent, aucune conclusion valide ne peut être générée à partir de ces données en ce qui concerne l'immunogénicité de Xeomin par rapport à Botox. Toutefois, rien n'indique que Xeomin ait un potentiel antigénique supérieur à celui de Botox.

À l'heure actuelle, trois études cliniques sont en cours sur Xeomin, se composant toutes d'une période principale avec une seule injection contrôlée contre placebo et de plusieurs extensions au cours desquelles seul Xeomin est administré. Pour ces études, les données sont encore maintenues en aveugle mais aucun échec thérapeutique secondaire dû au développement d'anticorps n'a été signalé à ce jour.

Dans l'étude portant sur la spasticité des membres supérieurs (MRZ 0410), 144 patients ont entamé le 2<sup>ème</sup> cycle d'injection et reçoivent des doses pouvant atteindre 400 U de Xeomin. Cent dix patients en sont au 3<sup>ème</sup> cycle et 13 patients ont débuté le 4<sup>ème</sup> cycle d'injection. Les tests de l'hémiaphragme sont effectués au départ, puis régulièrement au cours de l'étude. Les résultats correspondants, disponibles pour 107 patients après le 2<sup>ème</sup> cycle d'injection et pour 73 patients quatre semaines après la 3<sup>ème</sup> injection, n'ont pas révélé la présence d'anticorps neutralisants.

Dans l'étude portant sur la dystonie cervicale (MRZ 0408) pour laquelle les doses administrées atteignent 240 U de Xeomin, 63 patients ont reçu leur 2<sup>ème</sup> injection, 27 patients ont reçu la 3<sup>ème</sup> et 6 patients en sont à la 4<sup>ème</sup> injection. À ce jour, le test d'immunofluorescence n'a révélé aucune tendance à un éventuel développement d'anticorps après les injections de Xeomin. Lorsque la réponse du demandeur a été transmise, les tests de l'hémiaphragme pour les échantillons disponibles étaient encore en cours d'analyse. Les résultats par catégorie sont toutefois disponibles et indiquent un test positif au départ et avant la 3<sup>ème</sup> injection et deux tests positifs quatre semaines après la 1<sup>ère</sup> injection et avant la 2<sup>ème</sup> injection. Cependant, considérant que l'un des deux résultats positifs quatre semaines après la 1<sup>ère</sup> et avant la 2<sup>ème</sup> injection provient d'un patient déjà traité par Botox, et considérant que l'étude est toujours en aveugle, aucune conclusion concernant l'immunogénicité de Xeomin ne peut être tirée de ces résultats.

Le demandeur est invité à soumettre les résultats de tous les tests sur l'hémiaphragme prévus dans l'étude sur la spasticité des membres supérieurs (MRZ 0410) et dans l'étude sur la dystonie cervicale (MRZ 0408), après la levée du secret pour ces études.

Dans l'étude consacrée au blépharospasme (MRZ 0433), 6 patients ont reçu une 2<sup>ème</sup> injection.

Ainsi, à ce jour, aucun cas d'échec thérapeutique secondaire ne peut être établi à partir des études en cours dans lesquelles Xeomin (ou un placebo) a été administré à plusieurs reprises chez 213 patients au total et ce, bien que les doses de Xeomin soient très élevées dans certains cas (ce qui constitue généralement un facteur de risque pour la formation d'anticorps).

Le demandeur s'est engagé à mettre en place une étude de pharmacovigilance concernant l'immunogénicité de Xeomin après des administrations répétées (jusqu'à 6 sessions d'injection). L'étude se fera sous la forme d'un essai ouvert à un seul bras portant sur 74 patients (prévus) atteints de dystonie cervicale (naïfs de traitement ou non).

Le dernier point porte sur le fait que le RCP proposé pour Xeomin ne fait pas état d'un risque potentiellement réduit de développement d'anticorps : « Aucune étude n'a été menée pour déterminer si une non-réponse secondaire due au développement d'anticorps était moins fréquente avec Xeomin qu'avec un autre traitement traditionnel contenant la neurotoxine botulique de type A. En cas de non-réponse, d'autres traitements devront être envisagés. »

### Profil de tolérance

- Comparaison globale des événements indésirables dans les études de phase I à III  
 Au total, cinq études cliniques (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013, MRZ-0003) ont été réalisées pour fournir des données sur l'efficacité et la tolérance de Xeomin. Les données de tolérance de 908 participants ont été incluses dans ces essais : 466 sujets traités par Xeomin et 442 traités par Botox.  
 Parmi les 908 participants, 239 ont présenté des événements indésirables (EI). Le pourcentage de patients ayant présenté des EI était presque identique dans les deux groupes de traitement (26,6% dans le groupe sous Xeomin et 26,0% dans le groupe sous Botox). Les EI les plus courants (incidence d'au moins 1%) étaient la dysphagie, des phénomènes de ptose, des douleurs dorsales et squelettiques et une faiblesse musculaire, la majorité de ces EI étant évalués comme légers ou modérés. Le seul cas de dysphagie sévère s'est produit dans le groupe sous Botox.

Le demandeur a déposé le nombre total d'événements indésirables sans faire la distinction entre ceux qui étaient liés au médicament et ceux qui ne l'étaient pas. La différence entre Xeomin et Botox dans le nombre total d'EI liés ou non au médicament n'était pas significative sur le plan statistique.

- Étude de phase III sur la dystonie cervicale (MRZ 0013)  
 Dans cet essai, 65 patients sur 231 (28,1%) traités par Xeomin ont présenté un total de 110 événements indésirables. Pour le groupe sous Botox, 57 patients sur 232 (24,6%) ont présenté un total de 90 événements indésirables. La plupart des EI étaient jugés légers ou modérés dans les deux groupes. L'EI le plus fréquemment signalé était la dysphagie (Xeomin : 10,8% ; Botox : 8,2% ; p=0,29). Un cas de dysphagie sévère a été signalé dans le groupe sous Botox.
- Étude de phase III sur le blépharospasme  
 Dans cet essai, 40 patients sur 148 (27,0%) traités par Xeomin ont présenté un total de 57 événements indésirables. Pour le groupe sous Botox, 45 patients sur 152 (29,6%) ont présenté un total de 62 événements indésirables. Tous les EI étaient jugés légers ou modérés sauf pour un cas de ptose liée au traitement dans le groupe sous Xeomin et un cas d'infarctus du myocarde non lié au traitement dans le groupe sous Botox. L'EI le plus fréquemment signalé était la ptose (Xeomin : 6,1% ; Botox : 4,6%).

Cependant, dans le cadre des essais cliniques, les **événements indésirables liés au médicament** étaient plus nombreux dans le groupe sous Xeomin que dans le groupe sous Botox.

	Étude de phase III sur la dystonie cervicale (MRZ 60201-0013)		Étude de phase III sur le blépharospasme (MRZ 60201-0003)	
	XEOMIN (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMIN (n=148)	BOTOX (n=155)
Patients présentant des EI liés au traitement	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1%)	13 (8,38%)
IC à 95% des différences entre la proportion d'EI liés au traitement (Xeomin par rapport à Botox)	(-1,5% ; +11,3%)		(-3,2% ; +11%)	

Il en ressort que les EI liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe sous Xeomin que dans le groupe sous Botox.

Le taux d’EI graves, toutes études confondues, était de 2,1% avec Xeomin et de 2,7% avec Botox. Tous les EI graves ont été jugés comme non liés au traitement.

Un décès (carcinome du côlon), évalué comme non lié à l’étude (Botox), a été signalé dans le cadre de l’étude de phase II sur la dystonie cervicale.

Trois patients ont dû arrêter l’étude prématurément en raison d’événements indésirables qui n’étaient pas liés au médicament étudié.

Le suivi post-commercialisation n’a révélé aucun problème lié à la tolérance nouveau ou différent pour Xeomin, par rapport aux autres médicaments contenant la toxine botulique.

### Recommandation

Le demandeur s’est engagé à mettre en place une étude de pharmacovigilance concernant l’immunogénicité de Xeomin après des administrations répétées (jusqu’à 6 sessions d’injection).

Le demandeur est invité à soumettre les résultats de tous les tests sur l’hémi-diaphragme prévus dans l’étude sur la spasticité des membres supérieurs (MRZ 0410) et dans l’étude sur la dystonie cervicale (MRZ 0408), après la levée du secret pour ces études.

Globalement, les données de tolérance indiquent que la prévalence des EI est presque identique dans les groupes sous Xeomin et sous Botox (26,6% contre 26%, respectivement).

L’EI le plus fréquent pouvant être lié au traitement était la **dysphagie** (5,2% sous Xeomin contre 3,4% sous Botox dans l’échantillon cumulé et 10% sous Xeomin contre 8,2% dans l’étude de phase III sur la dystonie cervicale, respectivement). Aucune différence sur le plan statistique n’a été constatée entre les deux groupes de traitement. Il convient de noter que le seul cas de dysphagie sévère s’est produit dans le groupe sous Botox.

Le deuxième EI le plus fréquent (pouvant être lié au traitement) était la **ptose**, signalée dans des proportions comparables (1,9% sous Xeomin contre 1,8% sous Botox dans l’échantillon cumulé et 6,1% sous Xeomin contre 4,6% sous Botox dans l’étude de phase III sur le blépharospasme) et uniquement chez les patients atteints de blépharospasme. Une faiblesse musculaire liée au traitement a été observée chez 1,1% de tous les patients traités par Xeomin contre 0,2% des patients sous Botox, alors que l’étude de phase Ib MRZ-0113 a établi qu’il n’y avait aucune différence de diffusion dans les muscles adjacents entre les deux préparations.

L’incidence des événements indésirables graves était faible dans toutes les études et de fréquence similaire entre les deux groupes de traitement. Aucun événement indésirable grave lié au médicament n’a été signalé et on n’a constaté aucun retrait dû aux événements indésirables.

En complément de la liste des mesures de suivi évoquées et demandées par le CMDh, le CHMP a demandé la présentation des mesures de suivi énoncées ci-après aux autorités nationales compétentes, ainsi que leur évaluation sous la coordination de l’État membre de référence :

- Réalisation d’une étude de pharmacovigilance pour confirmer l’efficacité et la tolérance de Xeomin après des injections répétées (jusqu’à 6 sessions d’injection).
- Présentation des résultats d’une étude pharmacodynamique dans laquelle la diffusion de la neurotoxine serait quantifiée par rapport à deux autres préparations de Botox.

- Soumission des résultats de tous les tests sur l'hémiaphragme prévus dans l'étude sur la spasticité des membres supérieurs (MRZ 0410) et dans l'étude sur la dystonie cervicale (MRZ 0408), après la levée du secret pour ces études.
- Dépôt d'un Plan de gestion des risques, conformément aux directives actuelles, incluant :
  - les stratégies détaillées d'information des médecins (techniques d'injection, posologie et non-interchangeabilité des produits), ainsi que les programmes de surveillance continue et améliorée des cas de diffusion dans le cadre d'une utilisation clinique et des essais cliniques.
  - des informations sur les schémas d'utilisation et les prescripteurs/utilisateurs de Xeomin afin d'identifier, le cas échéant, le type d'établissements faisant une utilisation cosmétique hors indication du produit, notamment dans l'UE.
  - les mesures à prendre pour garantir que les patients sont bien informés des problèmes liés à la tolérance de ces produits, par exemple par une notice et des brochures adaptées. Ces documents devront notamment inclure une mention indiquant qu'il convient de consulter immédiatement un médecin en cas de difficultés à avaler, à parler ou à respirer.
  - les cas de diffusion de la toxine devront être ajoutés à la liste des événements faisant l'objet d'une surveillance active.
  - l'évaluation des cas de diffusion, notamment dans le cadre des études à venir.
  - l'engagement d'alerter les autorités nationales compétentes en cas de variation significative du taux d'EI.

## **MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

Considérant

- que la saisine portait sur le risque de santé publique lié à la nécessité d'obtenir des données sur les administrations répétées et sur l'immunogénicité de Xeomin,
- la posologie de Xeomin,
- le profil de tolérance de Xeomin dans les deux essais cliniques de phase III,

sur la base des documents déposés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et suite à la discussion scientifique au sein du CHMP,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché correspondant au Résumé des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice présentés dans l'annexe III pour Xeomin.

**ANNEXE III**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xeomin 100 unités DL<sub>50</sub> poudre pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 flacon contient 100 unités DL<sub>50</sub>\* de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

\*Une unité correspond à la dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris dans des conditions contrôlées.

Étant donné les différences dans l'essai DL<sub>50</sub>, ces unités sont propres à Xeomin et ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique.

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable

Poudre blanche

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Xeomin est indiqué pour le traitement symptomatique du blépharospasme et de la dystonie cervicale rotationnelle (torticolis spasmodique) chez l'adulte.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

**Les doses recommandées de Xeomin ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxine botulinique.**

Xeomin doit être administré uniquement par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulinique et de l'utilisation de l'équipement approprié par ex : EMG (électromyographie).

La solution reconstituée de Xeomin est administrée par voie intramusculaire.

Les doses optimales et le nombre de sites d'injection dans le muscle traité doivent être déterminés par le médecin individuellement pour chaque patient. Les doses optimales doivent être déterminées par augmentation progressive des doses.

Pour les instructions sur la reconstitution / dilution des flacons, voir section 6.6. Après reconstitution, Xeomin ne devrait être utilisé que lors d'une seule séance d'injection et pour un seul patient.

La diminution ou l'augmentation de la dose de Xeomin est possible en administrant un volume d'injection plus petit ou plus grand. Plus le volume d'injection est faible, moins il y a de sensation de pression et moins la toxine botulinique de type A diffuse dans les muscles injectés.



Cela permet de réduire les effets sur les muscles avoisinants lorsque des groupes de petits muscles sont injectés.

### ***Blépharospasme***

La solution de Xeomin reconstituée est injectée au moyen d'une aiguille stérile de taille appropriée (27 à 30 Gauge/0.30 à 0.40 mm). Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire. Un volume d'injection d'environ 0,05 à 0,1 ml est recommandé.

Xeomin est injecté dans la partie interne et externe du muscle orbiculaire de la paupière supérieure et dans la partie externe latérale du muscle orbiculaire de l'œil de la paupière inférieure. Le produit peut aussi être injecté dans d'autres sites de l'arcade sourcilière, de la partie latérale du muscle orbiculaire et de la zone faciale supérieure si des spasmes gênent la vision.

La dose initiale recommandée est de 1.25 à 2.5 unités (volume : 0.05 – 0.1 ml) dans chaque site. La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités par œil. Pour le traitement du blépharospasme, la dose totale ne doit pas dépasser 100 unités toutes les 12 semaines.

Les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées pour réduire le risque de ptôsis (chute de la paupière). Une diplopie peut se développer à la suite de la diffusion de la neurotoxine botulinique de type A dans le muscle oblique inférieur de l'œil. Le fait d'éviter les injections dans le muscle médian de la paupière inférieure permet de réduire ce risque.

L'effet des injections apparaît dans un délai médian de quatre jours suivant l'injection. L'effet de chaque traitement dure généralement environ 3 à 4 mois ; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Le traitement peut être répété si nécessaire.

Lors des réinjections, la dose peut être augmentée jusqu'à deux fois si le résultat du traitement initial est considéré insuffisant (effet durant moins de deux mois). Cependant, l'injection de plus de 5.0 unités par site ne semble apporter aucun bénéfice supplémentaire. Normalement, un traitement plus fréquent que tous les 3 mois n'apporte aucun bénéfice supplémentaire.

### ***Torticolis spasmodique***

Pour le traitement du torticolis spasmodique, la dose de Xeomin doit être adaptée individuellement pour chaque patient selon l'orientation de la tête et du cou du patient, la localisation de la douleur éventuelle, l'hypertrophie du muscle, le poids du patient et sa réponse au traitement précédent. Une aiguille stérile de taille appropriée (de 25 à 30 Gauge/0.30 à 0.50 mm) peut être utilisée pour l'injection des muscles superficiels et une aiguille de 22 Gauge/0.70 mm pour les injections dans les muscles plus profonds. Un volume d'injection d'environ 0.1 à 0.5 ml est recommandé.

Pour le traitement du torticolis spasmodique, Xeomin est généralement injecté dans le sterno-cléido-mastoïdien, le muscle angulaire de l'omoplate, les scalènes, le splénius, et/ou les trapèzes. Cette liste n'est pas exhaustive car tous les muscles contrôlant la position de la tête peuvent être concernés et nécessiter un traitement. En cas de difficulté pour isoler les muscles, les injections doivent être faites sous guidage électromyographique. La masse musculaire et le degré d'hypertrophie ou d'atrophie sont des facteurs à prendre en considération dans le choix de la dose.

En pratique, la dose totale maximale est habituellement inférieure à 200 unités. Il est possible d'administrer jusqu'à 300 unités. Ne pas administrer plus de 50 unités par site.

Le choix de sites d'injection multiples permet une diffusion plus uniforme de Xeomin dans les zones innervées du muscle dystonique et s'avère particulièrement utiles dans les gros muscles. Le nombre optimal de sites d'injection dépend de la taille des muscles à dénervé chimiquement.

Le sterno-cléido-mastoïdien ne doit pas être injecté de façon bilatérale ni recevoir des doses supérieures à 100 unités, car cela augmente le risque d'événements indésirables (en particulier de dysphagie).

L'effet des injections apparaît dans un délai médian de sept jours suivant l'injection. L'effet de chaque traitement dure généralement environ 3 à 4 mois ; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Les séances de traitement doivent être espacées d'au moins 10 semaines.

#### ***Toutes les indications***

En l'absence d'amélioration un mois après la première séance d'injections, il y a lieu :

- de vérifier cliniquement (par un examen électromyographique en milieu spécialisé) l'action de la toxine sur le(s) muscle(s) injecté(s)
- d'analyser les causes de l'échec qui peuvent être diverses : mauvaise isolation des muscles injectés, dose insuffisante, technique d'injection inadaptée, apparition d'une contracture fixée, muscles antagonistes trop faibles, formation d'anticorps
- réévaluer la pertinence du traitement par la neurotoxine botulinique de type A
- en l'absence d'effets indésirables lors de la première injection, pratiquer une deuxième injection dans les conditions suivantes : 1) ajuster la dose, en tenant compte de l'échec précédent ; 2) guidage électromyographique ; 3) respecter l'intervalle minimal entre la première et la deuxième injection.

En l'absence d'amélioration après une première injection, le patient doit être considéré comme un non-répondeur primaire. Aucune étude n'a été menée pour savoir si une non-réponse secondaire liée au développement d'anticorps est moins fréquente sous Xeomin qu'avec des préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A. En cas de non-réponse, d'autres traitements doivent être envisagés.

Xeomin n'a pas été étudié dans la population pédiatrique et n'est donc pas recommandé dans cette population jusqu'à l'obtention de données supplémentaires.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la neurotoxine botulinique de type A ou à l'un des excipients

Troubles généralisés de l'activité musculaire (ex : myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton)

Existence d'une infection au site proposé d'injection

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été rapportés (cf. section 4.8), ayant parfois conduit au décès associé dans certains cas à une dysphagie, une pneumonie d'inhalation et/ou chez des patients ayant une faiblesse généralisée.

Les patients traités à dose thérapeutique peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Les patients souffrant de troubles neurologiques préexistants incluant des difficultés de déglutition sont plus à risque de présenter ces effets. Chez ces patients, le traitement devra être utilisé sous le contrôle d'un médecin spécialiste et uniquement si le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque.

Les patients ayant des antécédents de dysphagie et de pneumopathie d'inhalation doivent être traités avec la plus grande précaution.

Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas d'apparition de troubles de la déglutition, de troubles du langage ou de troubles respiratoires.

Une réaction anaphylactique peut survenir dans de rares cas après l'injection d'une neurotoxine botulinique de type A (cf. section 4.8). Adrénaline et autres traitements possibles de l'anaphylaxie doivent être à disposition.

Avant d'administrer Xeomin, le médecin doit se familiariser avec l'anatomie du patient et toute altération de cette dernière due à une intervention chirurgicale antérieure. Il faut redoubler d'attention si les sites d'injection sont à proximité de structures sensibles comme l'artère carotide et le segment apical des poumons.

L'expérience est limitée chez les patients naïfs et pour les traitements à long terme.

Xeomin doit être utilisé avec précaution :

- En cas de troubles hémorragiques, quels qu'ils soient
- Chez les patients sous traitement anticoagulant
- Chez les patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique ou d'autres troubles entraînant un dysfonctionnement neuromusculaire périphérique
- Dans les muscles cibles qui présentent une faiblesse ou atrophie prononcée

Les doses uniques de Xeomin recommandées ne doivent pas être dépassées et l'intervalle entre les injections ne doit pas être raccourci.

Les effets thérapeutiques de la neurotoxine botulinique de type A peuvent augmenter ou diminuer en cas d'injections répétées. Ces variations peuvent résulter de différences dans le procédé de reconstitution des flacons, dans le choix des intervalles d'injection, des muscles injectés, et des variations infimes de l'activité de la toxine liée aux tests biologiques ou une non-réponse secondaire.

L'injection trop fréquente de toxine botulinique peut entraîner la formation d'anticorps qui pourrait engendrer une résistance au traitement (cf. section 4.2)

Il est nécessaire de rappeler aux patients précédemment akinétiques ou sédentaires que la reprise d'activité doit être progressive après l'injection de Xeomin.

Xeomin contient de l'albumine, un dérivé du sang humain. Lors de la fabrication de médicaments à partir de sang ou de plasma humain, les mesures standard mises en place pour éviter la transmission d'agents infectieux incluent une sélection soigneuse des donneurs, l'analyse des dons individuels et des pools plasmatiques pour détecter les marqueurs spécifiques d'une infection, et l'introduction d'étapes efficaces dans le procédé de fabrication pour inactiver/éliminer les virus. Malgré ces mesures, lorsque les médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, le risque de transmission des agents infectieux ne peut jamais être totalement écarté. Cela s'applique aussi aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'agents infectieux. Il n'y a eu jusqu'à présent aucun rapport de transmission virale avec l'albumine fabriquée selon les spécifications de la pharmacopée européenne, selon des procédés bien établis.

### ***Blépharospasme***

Étant donné l'activité anticholinergique de la neurotoxine botulinique de type A, Xeomin doit être utilisé avec précaution chez les patients à risque de développer un glaucome par fermeture de l'angle.

Afin d'empêcher l'apparition d'un ectropion, il faut éviter d'injecter le produit dans la zone de la paupière inférieure et instaurer un traitement vigoureux en cas de lésion épithéliale. Ce

traitement peut nécessiter l'emploi de collyre protecteur, de pommade, de lentilles souples thérapeutiques ou l'occlusion de l'œil par un bandeau ou tout autre moyen similaire.

La diminution du clignement due à l'injection de Xeomin dans le muscle orbiculaire peut conduire à une exposition prolongée de la cornée, à une lésion épithéliale persistante et à une ulcération de la cornée, en particulier chez les patients ayant présenté des troubles du nerf crânien (nerf facial). Des tests de sensibilité cornéenne doivent être effectués chez les patients ayant été opérés des yeux.

Des ecchymoses se produisent facilement dans les tissus mous de la paupière. L'application d'une légère pression immédiatement après l'injection peut limiter ce risque.

#### ***Torticolis spasmodique***

Les patients doivent être informés que les injections de Xeomin pour le traitement du torticolis spasmodique peuvent provoquer une dysphagie modérée à sévère avec risque d'aspiration et de dyspnée. Un traitement médical peut s'avérer nécessaire (par ex : sous forme de sonde d'alimentation gastrique) (cf. section 4.8). La dysphagie peut durer jusqu'à deux à trois semaines après l'injection, une durée atteignant cinq mois ayant été rapportée dans un cas. Afin de minimiser le risque de dysphagie, l'injection doit se limiter au muscle sterno-cléido-mastoïdien et ne pas dépasser 100 unités. Les patients ayant une faible masse musculaire au niveau du cou ou qui nécessitent des injections bilatérales dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien présentent des risques plus élevés. L'apparition d'une dysphagie est attribuable à l'effet pharmacologique de Xeomin à la suite de la diffusion de la neurotoxine dans la musculature œsophagienne.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Théoriquement, l'effet de la neurotoxine botulinique peut être potentialisé par les antibiotiques du groupe des aminoglycosides ou par d'autres médicaments qui bloquent la transmission neuromusculaire, tels que les myorelaxants de type tubocurarine.

Par conséquent, l'utilisation concomitante de Xeomin avec des aminoglycosides ou la spectinomycine nécessite une vigilance particulière. Les relaxants des muscles périphériques sont à utiliser avec précaution ; au besoin il faut réduire la dose de départ du myorelaxant ou utiliser une substance à action intermédiaire comme le vecuronium ou l'atracurium plutôt que des substances ayant des effets plus durables.

Les amino-4-quinoléines peuvent réduire l'effet de Xeomin.

### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas actuellement de données cliniques appropriées sur l'utilisation de la neurotoxine botulinique de type A pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Le risque clinique éventuel chez l'homme n'est pas connu.

Par conséquent, Xeomin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue et si le bénéfice potentiel justifie le risque.

On ignore si la neurotoxine botulinique de type A est excrétée dans le lait maternel humain. Par conséquent, l'utilisation de Xeomin pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Xeomin a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Compte tenu de la nature des maladies traitées, la capacité à conduire et à faire fonctionner des machines peut être réduite. Étant donné la latence de la réponse au traitement, certains effets secondaires et/ou thérapeutiques de Xeomin peuvent gêner l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, les personnes concernées doivent éviter de conduire et d'utiliser des machines tant qu'elles n'ont pas retrouvé toutes leurs facultés.

#### **4.8 Effets indésirables**

Des effets indésirables peuvent apparaître après l'injection mal orientée de neurotoxine botulinique de type A entraînant la paralysie temporaire des muscles voisins. De fortes doses peuvent provoquer une paralysie des muscles à distance du site d'injection. Généralement, les effets indésirables se manifestent au cours de la première semaine suivant le traitement et sont de nature transitoire. Ils peuvent être limités à la zone autour du site d'injection (par ex : douleur locale, sensibilité et saignements au point d'injection).

##### **Fréquence en fonction des indications**

La fréquence des effets indésirables est donnée pour chaque indication, telle qu'apparue au cours d'études cliniques. La fréquence est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) ; très rare ( $< 1/10,000$ ).

##### ***Blépharospasme***

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Xeomin :

##### Affections du système nerveux

Peu fréquent :      paresthésie, céphalées

##### Affections oculaires

Fréquent :            ptôsis, sécheresse oculaire

Peu fréquente :      conjonctivite

##### Affections gastro-intestinales

Peu fréquent :      sécheresse buccale

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :      éruption cutanée

##### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent :      faiblesse musculaire

##### Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Peu fréquent :      lésion infligée

En outre, les effets indésirables suivants ont été observés avec le produit comparateur contenant le complexe conventionnel de toxine botulinique de type A utilisé dans des essais cliniques de Xeomin. Il est possible que ces effets indésirables puissent aussi se produire avec Xeomin :

##### Affections du système nerveux

Peu fréquent :      vertiges, paralysie faciale

##### Affections oculaires

Fréquent :            kératite ponctuée superficielle, lagophtalmie, irritation oculaire, photophobie, larmoiement

Peu fréquent :      kératite, ectropion, diplopie, entropion, troubles visuels, vision trouble

Rare : œdème palpébral

Très rare : glaucome par fermeture de l'angle, ulcérations cornéennes

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : dermatite

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : faiblesse des muscles faciaux

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fatigue

***Torticolis spasmodique***

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Xeomin :

Affections du système nerveux

Peu fréquent : céphalées, tremblements

Affections oculaires

Peu fréquent : douleur oculaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dysphonie

Affections gastro-intestinales

Fréquent : dysphagie

Peu fréquent : diarrhée, sécheresse buccale, vomissements, colite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée, érythème, prurit, hyperhidrose

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : faiblesse musculaire, dorsalgie

Peu fréquent : douleurs osseuses, myalgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : asthénie, inflammation du point d'injection, sensibilité au point d'injection

En outre, les effets indésirables suivants ont été observés avec le produit comparateur contenant le complexe conventionnel de toxine botulinique de type A utilisé dans des essais cliniques de Xeomin. Il est possible que ces effets indésirables puissent aussi se produire avec Xeomin :

Affections du système nerveux

Fréquent : vertiges, engourdissement, somnolence

Affections oculaires

Peu fréquent : diplopie, ptôsis

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : rhinite, infections des voies respiratoires supérieures

Peu fréquent : dyspnée, dysphonie

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, sécheresse buccale

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : lésions superficielles

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : raideur, hypertonie

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur, faiblesse locale

Fréquent : faiblesse généralisée, syndrome pseudo-grippal, malaise

Peu fréquent : fièvre

Le traitement du torticolis spasmodique peut provoquer une dysphagie parfois sévère, avec possibilité d'aspiration pouvant nécessiter une intervention médicale. La dysphagie peut persister deux à trois semaines après l'injection, voire jusqu'à cinq mois rapporté dans un cas. La dysphagie semble dépendre de la dose administrée. Lors d'essais cliniques avec des préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A, on a rapporté que la dysphagie se produit moins fréquemment avec des doses totales inférieures à 200 unités par séance de traitement.

#### ***Généralités***

Les informations supplémentaires suivantes sont fondées sur les résultats d'études portant sur des préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A.

Des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine, à distance du site d'injection ont été très rarement rapportés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation, pouvant parfois être fatales) (cf. section 4.4)

Une dysphagie a été rapportée après injection dans des sites autres que la musculature cervicale.

De rares cas d'effets indésirables au niveau cardiovasculaire, comme des arythmies et des infarctus du myocarde, parfois avec une issue fatale, ont été rapportés. Le fait que ces décès ait été induits ou non par des préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A ou causées par une maladie cardiovasculaire préexistante n'a pas été établi.

Un cas de neuropathie périphérique a été rapporté chez un homme après quatre séries d'injection d'une préparation conventionnelle de complexes de toxine botulinique de type A (pour spasmes du cou et du dos et douleurs intenses) sur une période de 11 semaines.

Une patiente a développé une plexopathie brachiale deux jours après l'injection d'une préparation conventionnelle de complexes de toxine botulinique de type A pour le traitement d'une dystonie cervicale, avec régression complète au bout de cinq mois.

Des cas d'érythème multiforme, d'urticaire, d'éruptions psoriasiformes, de prurit et de réactions allergiques ont été signalés avec l'utilisation de préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A, le lien de causalité restant incertain.

Après l'injection d'une préparation conventionnelle de complexes de toxine botulinique de type A, une augmentation de l'activité électro-physiologique a été notée dans certains muscles distants, laquelle n'était pas associée à la faiblesse musculaire ni à d'autres anomalies électro-physiologiques.

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes de surdosage :

Des doses locales excessives de toxine botulinique peuvent provoquer l'apparition de paralysies neuromusculaires profondes, à distance du site d'injection. Les symptômes de surdosage n'apparaissent pas immédiatement après l'injection et peuvent se traduire par une faiblesse généralisée, un ptôsis, une diplopie, une dysphagie et une dysphonie ou paralysie des muscles respiratoires entraînant une pneumopathie d'inhalation.

### Mesures en cas de surdosage :

En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance médicale pendant plusieurs jours. Si des signes d'intoxication apparaissent, une hospitalisation sous ventilation artificielle s'avérera nécessaire. L'intubation et la respiration artificielle s'imposeront jusqu'à l'amélioration des symptômes en cas de paralysie des muscles respiratoires.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : myorelaxant, agent à action périphérique, Code ATC: M03AX01

La neurotoxine botulinique de type A bloque la transmission cholinergique dans la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine. Les terminaisons nerveuses ne répondent plus aux impulsions nerveuses empêchant la sécrétion des neurotransmetteurs (dénervation chimique). La formation de nouvelles terminaisons et de plaques neuromusculaires permet le rétablissement d'une transmission par impulsion.

Le mécanisme d'action de la toxine botulinique de type A sur les terminaisons nerveuses cholinergiques peut être décrit par un procédé séquentiel en trois temps faisant intervenir les étapes suivantes :

- a) liaison aux terminaisons nerveuses cholinergiques
- b) passage ou internalisation dans la terminaison nerveuse
- c) inhibition de la libération de l'acétylcholine par intoxication intracellulaire dans la terminaison nerveuse.

Après injection, il se produit une liaison sélective et extrêmement puissante de la chaîne lourde de la toxine botulinique de type A à des récepteurs spécifiques des terminaisons cholinergiques. Après le passage de la toxine à travers la membrane plasmique, la chaîne légère clive de façon précise une protéine cible (SNAP 25) qui est indispensable à la libération de l'acétylcholine.

Le rétablissement de la recondensation nerveuse intervient normalement en l'espace de 3 à 4 mois, lorsque les terminaisons nerveuses se régénèrent et rétablissent leurs connexions avec les plaques basales.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### **a) Caractéristiques générales de la substance active :**

Les études de distribution et de cinétique classiques ne peuvent pas être effectuées avec la neurotoxine botulinique de type A car la substance active s'applique en très petites quantités (picogrammes par injection) et se lie rapidement et de manière irréversible aux terminaisons nerveuses cholinergiques.

La toxine botulinique naturelle est un complexe de haut poids moléculaire qui, en plus de la neurotoxine (150 kD), contient d'autres protéines non toxiques hémagglutinantes et non hémagglutinantes. Contrairement aux préparations conventionnelles de complexes de toxine



botulinique de type A, Xeomin contient la neurotoxine pure (150 kD) puisque celle-ci est dénuée de protéines complexantes.

Comme de nombreuses autres protéines de cette taille, la neurotoxine botulinique de type A a montré qu'elle subissait un transport axonal rétrograde après l'injection intramusculaire. Le passage transynaptique rétrograde de la neurotoxine botulinique active de type A dans le système nerveux central n'a cependant pas été observé.

La neurotoxine botulinique de type A qui se lie aux récepteurs est endocytosée dans la terminaison nerveuse avant d'atteindre sa cible (SNAP 25) puis elle est dégradée par voie intracellulaire. Les molécules de la neurotoxine botulinique de type A circulant librement, qui n'ont pas été liées aux récepteurs des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques, subiront un processus de phagocytose ou pinocytose et se dégraderont comme toute autre protéine circulant librement.

#### **b) Distribution de la substance active chez les patients :**

En raison de la nature du produit, aucune étude cinétique n'a été conduite chez l'homme.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les études précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme au cours des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire.

Les observations faites au cours des études de toxicité à doses répétées conduites avec Xeomin étaient essentiellement liées à l'activité pharmacodynamique.

Aucun signe d'intolérance locale n'a été noté. Lors d'une étude de fertilité, Xeomin n'a pas affecté la fertilité des lapins mâles ou femelles. L'administration de Xeomin à des doses affichant une toxicité maternelle nette une fois par semaine ou toutes les deux semaines a augmenté le nombre d'avortements lors d'une étude de toxicité prénatale chez le lapin. L'exposition systémique continue des femelles gravides pendant la phase sensible (inconnue) de l'organogenèse comme pré-requis pour l'induction d'effets tératogènes ne peut pas nécessairement être envisagée.

Aucune étude de génotoxicité, de carcinogénicité, de développement pré- et post-natal n'a été conduite avec Xeomin.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Albumine humaine  
Sucrose

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la section 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

Flacon fermé : 3 ans

Solution reconstituée : la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacon fermé : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C  
Pour les conditions de conservation de la solution reconstituée, voir rubrique 6.3

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type 1), muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et d'une bague de sécurité (aluminium) en boîtes de 1 (emballage unitaire), 2, 3 ou 6 flacons (emballage multiple). Un emballage médical est aussi disponible avec 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et la manipulation

Xeomin est reconstitué avant utilisation avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, stérile et sans conservateur. La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon les bonnes pratiques, notamment dans le respect de l'asepsie.

Il est de bonne pratique de reconstituer le produit et de préparer les seringues sur des serviettes en papier doublées de plastique pour recevoir tout déversement accidentel. Une quantité de solvant appropriée est aspirée dans une seringue (voir tableau de dilution) la partie exposée du bouchon en caoutchouc est nettoyée à l'alcool (à 70 %) avant l'insertion de l'aiguille. Le solvant est injecté délicatement dans le flacon. Ne pas utiliser le flacon si la dépression n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon. Une fois reconstitué, Xeomin est une solution limpide et incolore qui ne contient pas de particules.

Xeomin ne doit pas être utilisé si la solution reconstituée (préparée comme indiqué ci-dessus) est trouble ou contient des particules ou matières floconneuses.

Les dilutions recommandées sont indiquées dans le tableau suivant :

<b>solvant ajouté</b> (solution injectable de chlorure de sodium à 9mg/ml (0,9%))	<b>Dose obtenue (unités par 0.1 ml)</b>
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Toute solution injectable qui a été conservée pendant plus de 24 heures et toute fraction restante non utilisée doivent être jetées.

Pour une élimination en toute sécurité, les flacons inutilisés doivent être reconstitués avec une petite quantité d'eau, puis autoclavés (stérilisés à haute pression). Tous les flacons, seringues et matériels utilisés pour nettoyer les projections, etc. doivent être autoclavés et toute fraction restante de Xeomin doit être inactivée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N).

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Francfort/Main  
Allemagne  
Téléphone : +49-69/15 03-1  
Télécopie : +49-69/15 03-200

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[To be completed nationally]

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[To be completed nationally]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[To be completed nationally]

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE UNITAIRE (1 FLACON)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xeomin 100 unités DL<sub>50</sub> poudre pour solution injectable  
Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon contient 100 unités DL<sub>50</sub> de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Albumine humaine, saccharose

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Après reconstitution, le produit peut être conservé pendant 24 heures maximum entre 2°C et 8°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Les flacons non utilisés doivent être reconstitués avec une petite quantité d'eau puis stérilisés à haute pression. Tous les flacons non utilisés, seringues et déversements accidentels, etc., doivent être autoclavés et toute fraction restante de Xeomin doit être inactivée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N).

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Francfort/Main  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[To be completed nationally]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[To be completed nationally]

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

*La justification pour ne pas joindre d'informations en braille a été acceptée*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE DE 1 FLACON FAISANT PARTIE D'UNE BOÎTE DE 2, 3, 6 FLACONS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xeomin 100 unités DL<sub>50</sub> poudre pour solution injectable  
Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon contient 100 unités DL<sub>50</sub> de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Albumine humaine, saccharose

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Après dilution, le produit doit être stocké pendant 24 heures maximum entre 2°C et 8°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Les flacons non utilisés doivent être reconstitués avec une petite quantité d'eau puis stérilisés à haute pression. Tous les flacons non utilisés, seringues et déversements accidentels, etc., doivent être autoclavés et toute fraction restante de Xeomin doit être inactivée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N).

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Francfort/Main  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[To be completed nationally]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[To be completed nationally]

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

*La justification pour ne pas joindre d'informations en braille a été acceptée*



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE DE 1 FLACON FAISANT PARTIE D'UNE BOÎTE DE 6 FLACONS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xeomin 100 unités DL<sub>50</sub> poudre pour solution injectable  
Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon contient 100 unités DL<sub>50</sub> de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Albumine humaine, saccharose

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Après reconstitution, le produit peut être conservé pendant 24 heures maximum entre 2°C et 8°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Les flacons non utilisés doivent être reconstitués avec une petite quantité d'eau puis stérilisés à haute pression. Tous les flacons non utilisés, seringues et déversements accidentels, etc., doivent être autoclavés et toute fraction restante de Xeomin doit être inactivée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N).

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Francfort/Main  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[To be completed nationally]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[To be completed nationally]

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

*La justification pour ne pas joindre d'informations en braille a été acceptée*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE DE 2, 3,6 FLACONS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xeomin 100 unités DL<sub>50</sub> poudre pour solution injectable  
Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon contient 100 unités DL<sub>50</sub> de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Albumine humaine, saccharose

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
2 flacons  
3 flacons  
6 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Après reconstitution, le produit peut être conservé pendant 24 heures maximum entre 2°C et 8°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Les flacons non utilisés doivent être reconstitués avec une petite quantité d'eau puis stérilisés à haute pression. Tous les flacons non utilisés, seringues et déversements accidentels, etc., doivent être autoclavés et toute fraction restante de Xeomin doit être inactivée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N).

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Francfort/Main  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[To be completed nationally]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[To be completed nationally]

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

*La justification pour ne pas joindre d'informations en braille a été acceptée*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE DE 6 FLACONS POUR LA CLINIQUE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xeomin 100 unités DL<sub>50</sub> poudre pour solution injectable  
Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon contient 100 unités DL<sub>50</sub> de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Albumine humaine, saccharose

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
6 flacons  
Réservé à l'usage hospitalier.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Après reconstitution, le produit peut être conservé pendant 24 heures maximum entre 2°C et 8°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Les flacons non utilisés doivent être reconstitués avec une petite quantité d'eau puis stérilisés à haute pression. Tous les flacons non utilisés, seringues et déversements accidentels, etc., doivent être autoclavés et toute fraction restante de Xeomin doit être inactivée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N).

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
60048 Francfort/Main  
Allemagne

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[To be completed nationally]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[To be completed nationally]

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

*La justification pour ne pas joindre d'informations en braille a été acceptée*

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Xeomin 100 unités DL<sub>50</sub> poudre pour solution injectable  
Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes  
Voie intramusculaire.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot :

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

100 unités DL<sub>50</sub>

**6. AUTRES**

**NOTICE**



## NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Xeomin 100 unités DL<sub>50</sub> poudre pour solution injectable**

Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions supplémentaires, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

**Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Xeomin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xeomin
3. Comment utiliser Xeomin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xeomin
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE XEOMIN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Xeomin est un médicament qui détend les muscles.

Xeomin est utilisé pour le traitement des conditions suivantes chez l'adulte :

- du spasme des paupières (blépharospasme)
- de la torsion du cou (torticolis spasmodique).

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER XEOMIN**

**N'utilisez jamais Xeomin**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la neurotoxine botulinique de type A ou à l'un des autres constituants de Xeomin (voir section 6 « Informations supplémentaires »)
- Si vous souffrez de troubles généralisés de l'activité musculaire (par ex : myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton)
- Si une infection est présente au site d'injection.

**Faites attention avec Xeomin**

Informez votre médecin :

- Si vous souffrez de tout type de troubles hémorragiques
- Si vous recevez des substances qui empêchent le sang de coaguler (traitement anticoagulant)
- Si vous souffrez de faiblesse prononcée ou d'une diminution du volume musculaire du muscle dans lequel vous serez injecté
- Si vous souffrez d'une maladie appelée sclérose latérale amyotrophique. Cette maladie entraîne la fonte musculaire

- Si vous souffrez d'autres maladies qui perturbent l'interaction entre les nerfs et les muscles squelettiques (dysfonctionnement neuromusculaire périphérique)
- Si vous avez ou avez eu des difficultés pour avaler

En cas d'injections répétées de Xeomin, l'effet thérapeutique du produit peut varier. Les raisons possibles d'une augmentation ou une diminution sont :

- différentes techniques de préparation du produit par votre médecin
- différents intervalles de traitement
- des injections dans d'autres muscles
- de très faibles différences d'efficacité de la substance active de Xeomin
- l'absence de réponse /échec thérapeutique au cours du traitement.

Si vous avez été inactif pendant longtemps, toute activité devrait être entreprise progressivement après l'injection de Xeomin.

En cas de difficultés à déglutir, à parler ou à respirer, contactez le service des urgences ou demandez à votre entourage de le faire (voir section 4).

L'utilisation de Xeomin chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée.

#### ***Spasme des paupières (blépharospasme)***

Veuillez informer votre médecin avant tout traitement, si vous :

- avez subi une opération chirurgicale des yeux.. Votre médecin prendra les précautions nécessaires.
- présentez un risque de développer une maladie appelée glaucome par fermeture de l'angle. Cette maladie peut être la cause d'une élévation de la pression interne de l'œil et peut entraîner la détérioration du nerf optique. Votre médecin saura si vous présentez ce risque. Au cours du traitement, des petits points hémorragiques peuvent se produire dans les tissus mous de la paupière. Votre médecin peut les limiter en exerçant immédiatement une légère pression sur le site d'injection.

Après avoir reçu une injection de Xeomin dans votre muscle de l'œil le clignement peut être ralenti. Ceci peut conduire à une exposition prolongée de la partie transparente à l'avant de l'œil (la cornée). Cette exposition peut abîmer la surface et créer une inflammation (ulcération de la cornée).Ceci est plus fréquent si vous souffrez de troubles du nerf facial.

#### ***Torsion du cou (torticolis spasmodique)***

Après l'injection, il est possible que vous ayez des difficultés modérées à sévères à avaler. Ceci peut provoquer des difficultés pour respirer et des risques plus élevés d'inhaler des substances étrangères et des liquides. Des substances étrangères dans vos poumons peuvent créer une inflammation ou une infection (pneumonie). Votre médecin vous donnera un traitement médical spécial si cela s'avère nécessaire (par ex sous la forme d'une alimentation artificielle ).

Les difficultés à avaler peuvent durer jusqu'à deux à trois semaines après l'injection, pour un patient une durée jusqu'à cinq mois a été observée.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance..

Théoriquement, l'effet de Xeomin peut être augmenté par :

- Les antibiotiques du groupe des aminoglycosides
- Les médicaments qui interfèrent avec le transfert d'une impulsion d'un nerf au muscle, tels que les myorelaxants de type tubocurarine qui affaiblissent les muscles.

Par conséquent, l'utilisation concomitante de Xeomin avec des aminoglycosides ou de la spectinomycine nécessite une vigilance particulière. Ceci est aussi valable pour les produits qui affaiblissent les muscles . Votre médecin peut réduire la dose de départ du relaxant ou utiliser une substance à action intermédiaire plutôt que des substances ayant des effets plus durables.

Théoriquement, l'effet de Xeomin peut être réduit par :

- Certains produits antipaludéens/antirhumatismaux (amino-4-quinoléines).

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Si vous êtes enceinte, Xeomin ne doit pas être utilisé sauf si le médecin juge que c'est clairement nécessaire et que le bénéfice potentiel justifie le risque.

On ignore si la substance active de Xeomin est excrétée dans le lait maternel. Dans ces conditions, l'utilisation de Xeomin pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Compte tenu de la nature de votre maladie traitée, la capacité à conduire et à faire fonctionner des machines peut être réduite. Certains effets thérapeutiques et/ou secondaires de Xeomin peuvent aussi gêner l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, vous devez éviter de conduire et d'utiliser des machines tant que vous n'avez pas retrouvé toutes vos facultés.

## **3. COMMENT UTILISER XEOMIN**

Xeomin ne doit être utilisé que par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation de la toxine botulinique.

La solution de Xeomin doit être injectée dans le muscle.

Les doses optimales et le nombre de sites d'injection par muscle traité seront choisis par votre médecin pour vous. Les résultats du premier traitement par Xeomin doit être évalué et peut conduire à un ajustement des doses jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique souhaité.

Si vous avez l'impression que l'effet de Xeomin est trop fort ou trop faible, avisez votre médecin. Dans les cas où aucun effet thérapeutique n'apparaît, un autre traitement doit être envisagé.

Votre organisme peut développer des anticorps après que vous ayez reçu des préparations de toxine botulinique de type A. Les anticorps peuvent réduire l'efficacité thérapeutique du produit.

### ***Spasme des paupières (blépharospasme)***

En général, les premiers effets s'observent dans un délai de quatre jours après l'injection. L'effet de chaque traitement dure généralement environ 3 à 4 mois ; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Le traitement peut être répété si nécessaire.

Normalement, il n'y a aucun bénéfice à traiter plus souvent que tous les 3 mois.

### ***Torsion du cou (torticolis spasmodique)***

Généralement, les premiers effets s'observent dans un délai de sept jours après l'injection. L'effet de chaque traitement dure généralement environ 3 à 4 mois ; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Les séances de traitement doivent être espacées d'au moins 10 semaines.

### **Si Xeomin a été utilisé plus que nécessaire**

### Symptômes de surdosage

Les symptômes de surdosage n'apparaissent pas immédiatement après l'injection et peuvent se traduire par une faiblesse généralisée, une chute des paupières, une vision double, des difficultés à avaler et à parler et une pneumonie.

### Mesures des cas de surdosage

En cas de symptômes de surdosage, veuillez contacter immédiatement les services médicaux d'urgence ou demandez à votre entourage de le faire pour vous et faites-vous hospitaliser. Une surveillance médicale pendant plusieurs jours et une respiration artificielle s'avèreront peut-être nécessaires.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Xeomin est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Des effets indésirables peuvent survenir avec des injections mal orientées ce qui peut entraîner la paralysie temporaire de muscles voisins. De fortes doses peuvent provoquer une paralysie des muscles à distance du site d'injection. Généralement, les effets indésirables se manifestent au cours de la première semaine suivant le traitement et sont de nature transitoire. Ils peuvent être limités à la zone autour du site d'injection (par ex : douleur locale, sensibilité et saignements au point d'injection).

**Si vous ressentez des difficultés à avaler, des troubles de la parole ou de la respiration, contactez immédiatement un service d'urgence ou demandez à votre entourage de le faire.**

Comme tous les produits, une réaction allergique peut survenir avec Xeomin. Une réaction allergique peut être responsable des symptômes suivants:

- difficultés à respirer
- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge.

**Informez immédiatement votre médecin ou allez au service d'urgence de l'hôpital le plus proche**

La fréquence des effets indésirables est donnée pour chaque indication, par catégorie :

<i>Très fréquent</i>	Plus de 1 patient sur 10
<i>Fréquent</i>	Moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient sur 100
<i>Peu fréquent</i>	Moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient sur 1,000
<i>Rare</i>	Moins de 1 patient sur 1,000 mais plus de 1 patient sur 10,000
<i>Très rare</i>	Moins de 1 patient sur 10,000 y compris les cas isolés

### ***Spasme de la paupière (blépharospasme)***

Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec Xeomin :

Fréquent : chute de la paupière (ptosis), sécheresse oculaire

Peu fréquent : faiblesse musculaire, picotements et fourmis (paresthésie), maux de tête, inflammation de la conjonctive (conjonctivite), bouche sèche, éruption cutanée, lésion infligée.

En outre, les effets secondaires suivants ont été observés avec le produit comparateur contenant le complexe conventionnel de toxine botulinique de type A utilisé dans les essais cliniques portant sur Xeomin. Il est possible que ces effets secondaires puissent également se produire avec Xeomin :

Fréquent : forme spéciale d'inflammation de la cornée (kératite ponctuée superficielle), impossibilité de fermer les yeux (lagophthalmie), irritation oculaire, peur de la lumière (photophobie), pleurs (larmolement)

Peu fréquent : paralysie faciale, faiblesse des muscles de la face, inflammation de la cornée (kératite), éversion du bord de la paupière (ectropion), vision double (diplopie), rétroversion du bord de la paupière (entropion), troubles visuels, vision trouble, vertiges, réaction inflammatoire cutanée (dermatite), fatigue

Rare : gonflement des paupières

Très rare : maladie du nerf optique généralement associé à une pression oculaire interne excessive (glaucome par fermeture de l'angle), ulcération cornéenne

#### ***Torsion du cou (torticolis spasmodique)***

Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec Xeomin :

Fréquent : difficultés à avaler (dysphagie), faiblesse musculaire, douleur dorsale

Peu fréquent : troubles de la parole (dysphonie), faiblesse (asthénie), douleur musculaire (myalgie), maux de tête, tremblements, douleur oculaire, diarrhée, bouche sèche, vomissements, inflammation du côlon (colite), éruption cutanée, rougeur cutanée (érythème), démangeaisons (prurit), sueurs plus importantes, douleurs osseuses, inflammation du site d'injection, sensibilité au point d'injection

En outre, les effets secondaires suivants ont été observés avec le produit comparateur contenant le complexe conventionnel de toxine botulinique de type A utilisé dans les essais cliniques portant sur Xeomin. Il est possible que ces effets secondaires puissent se produire avec Xeomin :

Très fréquent : douleur, faiblesse locale

Fréquent : faiblesse générale, symptômes pseudo-grippaux, malaise, vertiges, engourdissement, endormissement (sommolence), inflammation nasale (rhinite), infections des voies respiratoires supérieures, nausée, sécheresse buccale, lésions superficielles, raideur, augmentation du tonus du muscle (hypertonie)

Peu fréquent : difficultés respiratoires (dyspnée), vision double (diplopie), chute des paupières (ptosis), altération de la voix, fièvre

Le traitement de la torsion du cou peut provoquer des difficultés parfois sévères à avaler. Ceci peut conduire à l'aspiration de corps étrangers, pouvant nécessiter une intervention médicale. Les difficultés pour avaler peuvent persister deux à trois semaines après l'injection mais ont duré jusqu'à cinq mois dans un cas. Ces difficultés à avaler semblent dépendre de la dose administrée. Lors d'essais cliniques portant sur des préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A, on a rapporté que ces difficultés apparaissent moins fréquemment avec des doses faibles

#### ***Généralités***

Les informations supplémentaires suivantes sont fondées sur les résultats d'études portant sur des préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A.

Des effets indésirables liés à la diffusion de toxine à distance du site d'administration ont été rapportés très rarement (faiblesse musculaire excessive, difficultés à avaler, infection pulmonaire ou inflammation due à l'inhalation de corps étrangers (pneumonie d'inhalation) avec parfois une issue fatale.

De rares cas d'effets indésirables cardiovasculaires, comme des battements cardiaques irréguliers (arythmies) et des crises cardiaques, parfois avec une issue fatale, ont été décrits. Le fait que ces décès ait été induits ou non par des préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A ou causées par une maladie cardiovasculaire préexistante reste incertain.

Quelques rares cas de réactions allergiques graves (anaphylactiques) après l'injection d'une préparation conventionnelle de complexes de toxine botulinique de type A ont été rapportés.

Un cas de neuropathie périphérique a été rapporté chez un homme après quatre séries d'injection d'une préparation conventionnelle de complexes de toxine botulinique de type A (pour spasmes du cou et du dos et douleurs intenses) sur une période de 11 semaines.

Une patiente a développé une lésion nerveuse du bras (plexopathie brachiale) deux jours après l'injection d'une préparation conventionnelle de complexes de toxine botulinique de type A pour le traitement d'une torsion du cou, avec régression complète au bout de cinq mois.

Des formes diverses d'éruptions cutanées (érythème multiforme, urticaire, éruptions cutanées similaires au psoriasis), de démangeaisons et de réactions allergiques ont été signalées avec l'utilisation de préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A sans qu'un lien de causalité n'ait pu être clairement établi.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez l'un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER XEOMIN ?**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Xeomin après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Flacon fermé : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Solution reconstituée : à conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C)

Votre médecin reconstituera le médicament avec du sérum physiologique avant son utilisation. Cette solution reconstituée peut être conservée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C. Néanmoins, le produit devrait être utilisé immédiatement.

Votre médecin ne devrait pas utiliser Xeomin si la solution reconstituée conformément aux instructions est trouble ou contient des particules ou matières d'apparence floconneuse.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient Xeomin**

- La substance active est la Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

1 flacon contient 100 unités DL<sub>50</sub> de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes. Une unité DL<sub>50</sub> correspond à la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) du produit reconstitué et injecté par voie intra péritonéale chez la souris dans des conditions

contrôlées. Étant donné les différences dans l'essai (DL<sub>50</sub>), ces unités sont spécifiques à Xeomin et ne s'appliquent pas à d'autres préparations à base de toxine botulinique.

- Les autres composants sont : albumine humaine, saccharose.

### **Qu'est ce que Xeomin et contenu de l'emballage extérieur**

Xeomin est présenté sous forme de poudre pour solution injectable. La poudre est blanche. Une fois dilué, Xeomin est une solution limpide et incolore et ne contient pas de particules.

Boîtes de 1 (emballage unitaire), 2, 3 et 6 flacons (emballages multiples ).  
Tous les conditionnements ne sont peut-être pas commercialisés.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Francfort/Main  
Allemagne  
Téléphone : +49-69/15 03-1  
Télécopie : +49-69/15 03-200

### **Fabricant**

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Francfort/Main  
Allemagne  
Téléphone : +49-69/15 03-1  
Télécopie : +49-69/15 03-200

### **Cette notice a été approuvée en**

---

### **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

La diminution ou l'augmentation de la dose de Xeomin est possible en administrant un volume d'injection plus petit ou plus grand. Plus le volume d'injection est faible, moins il y a de sensation de pression et de diffusion de la toxine botulinique de type A dans les muscles injectés. Cela permet de réduire les effets sur les muscles avoisinants lorsque des groupes de petits muscles sont injectés. Xeomin est reconstitué avant utilisation avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), stérile et sans agent de conservation.

Il est de bonne pratique de reconstituer le produit et de préparer les seringues sur des serviettes en papier doublées de plastique pour recevoir tout déversement accidentels. Une quantité de solvant appropriée est aspirée dans une seringue (voir tableau de dilution). La partie exposée du bouchon en caoutchouc est nettoyée à l'alcool (à 70 %) avant l'insertion de l'aiguille. Le solvant est injecté délicatement dans le flacon. Ne pas utiliser le flacon si la dépression n'entraîne pas l'aspiration du diluant à l'intérieur du flacon. Xeomin reconstitué est une solution limpide et incolore qui ne contient pas de particules.

Les dilutions recommandées sont indiquées dans le tableau suivant :

<b>Quantité de solvant ajouté</b> (solution injectable de chlorure de sodium à 9mg/ml (0,9%))	<b>Dose obtenue (unités par 0.1 ml)</b>
0.5 ml	20.0 U
1.0 ml	10.0 U

2.0 ml	5.0 U
4.0 ml	2.5 U
8.0 ml	1.25 U

**Précautions spéciales d'élimination**

Toute solution injectable qui a été conservée pendant plus de 24 heures et toute solution résiduelle non utilisée doivent être jetées.

Pour une élimination en toute sécurité, les flacons inutilisés doivent être reconstitués avec une petite quantité d'eau, puis autoclavés (stérilisés à haute pression). Tous les flacons, seringues et matériels utilisés pour nettoyer les projections, etc. doivent être autoclavés et toute fraction restante de Xeomin doit être inactivée avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N).