

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XEOMEEN 50 unités poudre pour solution injectable
XEOMEEN 100 unités poudre pour solution injectable
XEOMEEN 200 unités poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

XEOMEEN 50 unités poudre pour solution injectable

1 flacon contient 50 unités de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes*.

XEOMEEN 100 unités poudre pour solution injectable

1 flacon contient 100 unités de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes*.

XEOMEEN 200 unités poudre pour solution injectable

1 flacon contient 200 unités de neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes*.

* Neurotoxine botulinique de type A purifiée à partir de cultures de Clostridium Botulinum (souche Hall)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable
Poudre blanche

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

XEOMEEN est indiqué pour le traitement symptomatique chez l'adulte

- du blépharospasme et du spasme hémifacial
- de la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique)
- de la spasticité des membres supérieurs et
- de la sialorrhée chronique due à des troubles neurologiques.

XEOMEEN est indiqué pour le traitement symptomatique chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans et pesant ≥ 12 kg

- de la sialorrhée chronique due à des troubles neurologiques / neurodéveloppementaux.

4.2 Posologie et mode d'administration

En raison de différences d'unités des tests d'activité, les unités de XEOMEEN ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxine botulinique de type A.

Pour une information plus complète sur les études cliniques comparant XEOMEEN à la toxine botulinique de type A conventionnelle (900 kD), voir rubrique 5.1.

XEOMEEN ne peut être administré que par des médecins ayant les qualifications adéquates et l'expérience nécessaire de l'utilisation de la toxine botulinique de type A.

La dose optimale, la fréquence et le nombre de sites d'injection doivent être déterminés par le médecin individuellement pour chaque patient. Une titration de la dose doit être effectuée.

Ne pas dépasser les doses individuelles recommandées de XEOMEEN.

Posologie

Blépharospasme et spasme hémifacial

La dose initiale recommandée est de 1,25 à 2,5 unités par site d'injection. La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités par œil. La dose totale ne doit pas dépasser 50 unités par œil et par séance de traitement. Les réinjections ne doivent généralement pas être espacées de moins de 12 semaines. Les intervalles de traitement doivent être adaptés aux besoins cliniques réels du patient individuel.

L'effet du traitement apparaît dans un délai médian de quatre jours suivant l'injection. Généralement, l'effet d'un traitement par XEOMEEN dure environ 3 à 5 mois; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps.

Si le résultat du traitement initial est considéré comme insuffisant, la dose peut être au maximum doublée à la session suivante. Cependant, l'injection de plus de 5,0 unités par site ne semble apporter aucun bénéfice supplémentaire.

Les patients atteints d'un spasme hémifacial doivent être traités de la même manière que pour un blépharospasme unilatéral.

Torticolis spasmodique

Pour le traitement du torticolis spasmodique, la dose de XEOMEEN 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 à l'injection.

Au cours de la première session de traitement, pas plus de 200 unités doivent être injectés. En fonction de la réponse, des ajustements posologiques peuvent être réalisés au cours des sessions suivantes. Ne pas administrer plus de 300 unités au cours d'une séance. Ne pas administrer plus de 50 unités par site d'injection.

L'effet du traitement apparaît dans un délai médian de sept jours suivant l'injection. Généralement, l'effet d'un traitement par XEOMEEN dure environ 3 à 4 mois ; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Des intervalles de traitement de moins de 10 semaines ne sont pas recommandés. Les intervalles de traitement doivent être adaptés aux besoins cliniques réels du patient individuel.

Spasticité des membres supérieurs

La dose exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque patient individuel d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité et la présence d'une faiblesse musculaire locale.

Doses de traitement recommandées par muscle :

Tableau clinique <i>Muscle</i>	Unités (Gamme)	Nombre de sites d'injection par muscle
Fléchisseurs du poignet <i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
Fléchisseurs des doigts <i>Flexor digitorum superficialis</i>	25-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	25-100	2
Fléchisseurs du coude <i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2
Pronateurs de l'avant-bras <i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
Fléchisseurs propres du pouce <i>Flexor pollicis longus</i>	10-50	1

<i>Adductor pollicis</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis/</i> <i>Opponens pollicis</i>	5-30	1
Rotateurs internes, extenseurs et adducteurs de l'épaule		
<i>Deltoideus, pars clavicularis</i>	20-150	1-3
<i>Latissimus dorsi</i>	25-150	1-4
<i>Pectoralis major</i>	20-200	1-6
<i>Subscapularis</i>	15-100	1-4
<i>Teres major</i>	20-100	1-2

La dose totale maximale pour le de traitement de la spasticité des membres supérieurs ne doit pas excéder 500 unités par session de traitement et on ne peut administrer pas plus de 250 unités dans les muscles de l'épaule. Les patients ont noté une efficacité clinique dans les 4 jours après le traitement avec une amélioration maximale du tonus musculaire dans les 4 semaines qui suivent. En général, l'effet du traitement a duré 12 semaines, toutefois, il peut durer significativement plus ou moins longtemps. Les réinjections doivent être généralement espacées d'au moins 12 semaines. Les intervalles de traitement doivent être adaptés aux besoins cliniques réels du patient individuel.

Sialorrhée chronique (adultes)

Une solution reconstituée à une concentration de 5 unités/0,1 ml doit être utilisée.

XEOMEEN est injecté dans les glandes parotides et sous-maxillaires de chaque côté (quatre injections au total par traitement). La dose est répartie en un ratio de 3:2 entre les glandes parotides et sous-maxillaires comme suit:

Glandes	Unités	Volume
Glandes parotides	30 par côté	0,6 ml par injection
Glandes sous-maxillaires	20 par côté	0,4 ml par injection

Le site d'injection doit être proche du centre de la glande.

La dose recommandée est de 100 unités par session de traitement. Cette dose maximale ne doit pas être dépassée.

Les intervalles de traitement doivent être adaptés aux besoins cliniques réels du patient individuel.

Un traitement répété plus fréquent que toutes les 16 semaines n'est pas recommandé.

Sialorrhée chronique (enfants/adolescents)

Une solution reconstituée à une concentration de 2,5 unités/0,1 ml doit être utilisée.

XEOMEEN est injecté dans les glandes parotides et sous-maxillaires de chaque côté (quatre injections au total par traitement). La dose ajustée au poids corporel est répartie dans un rapport de 3:2 entre les glandes parotides et sous-maxillaires comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les enfants pesant moins de 12 kg.

Poids corporel	Glande parotide, chaque côté		Glande sous-maxillaire, chaque côté		Dose totale, les deux glandes, les deux côtés
	Dose par glande	Volume par injection	Dose par glande	Volume par injection	
[kg]	[Unités]	[ml]	[Unités]	[ml]	[Unités]
≥ 12 et < 15	6	0,24	4	0,16	20
≥ 15 et < 19	9	0,36	6	0,24	30
≥ 19 et < 23	12	0,48	8	0,32	40
≥ 23 et < 27	15	0,60	10	0,40	50
≥ 27 et < 30	18	0,72	12	0,48	60
≥ 30	22.5	0,90	15	0,60	75

Le site d'injection doit être proche du centre de la glande.

Les intervalles de traitement doivent être adaptés aux besoins cliniques réels du patient individuel. Un traitement répété ne doit pas être plus fréquent que toutes les 16 semaines.

Toutes les indications

En l'absence d'amélioration dans le mois qui suit la première séance d'injections, il y a lieu de :

- Vérifier cliniquement l'effet de la neurotoxine sur le muscle injecté : p. ex. un examen électromyographique en milieu spécialisé
- Analyser les causes de non-réponse, p. ex. une mauvaise isolation des muscles à injecter, une dose insuffisante, une technique d'injection inadaptée, une contracture fixe, des antagonistes trop faibles, la formation éventuelle d'anticorps
- Réévaluer la pertinence d'un traitement par neurotoxine botulinique de type A
- En l'absence d'effets indésirables lors du traitement initial, une deuxième session d'injections peut être réalisée dans les conditions suivantes : 1) ajustement de la dose, en tenant compte de l'échec précédent; 2) localisation des muscles concernés à l'aide de technique telles que le guidage électromyographique; 3) respect des intervalles de temps minimum recommandés entre les injections.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de XEOMEEN dans d'autres indications que celle décrite pour la population pédiatrique dans rubrique 4.1 n'ont pas encore été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite pour des indications autres que la sialorrhée chronique chez les enfants et les adolescents de 2 à 17 ans et pesant ≥ 12 kg.

Les données cliniques pédiatriques actuellement disponibles avec XEOMEEN sont détaillées dans la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Toutes les indications

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Après reconstitution, XEOMEEN doit être utilisé pour une seule séance d'injection et pour un seul patient.

XEOMEEN est destiné à la voie intramusculaire et intraglandulaire (dans la glande salivaire).

Blépharospasme et spasme hémifacial

Après reconstitution, la solution de XEOMEEN est injectée par voie intramusculaire au moyen d'une aiguille stérile appropriée (p. ex. 27-30 Gauge/0,30-0,40 mm de diamètre/12,5 mm de longueur). Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire. Un volume d'injection d'environ 0,05 à 0,1 ml est recommandé.

XEOMEEN est injecté dans la partie médiane et latérale du muscle orbiculaire de la paupière supérieure et dans la partie latérale du muscle orbiculaire de la paupière inférieure. Si des spasmes gênent la vision, le produit peut être injecté dans des sites supplémentaires dans l'arcade sourcilière, la partie latérale du muscle orbiculaire et la zone supérieure du visage.

En cas de blépharospasme unilatéral, les injections doivent être limitées à l'œil atteint.

Les patients atteints d'un spasme hémifacial doivent être traités de la même manière que pour un blépharospasme unilatéral.

Il n'existe pas d'information d'études cliniques concernant des injections de XEOMEEN dans la zone faciale inférieure. Les muscles de la zone faciale inférieure ne doivent pas être injectés en raison du risque prononcé de faiblesse locale rapporté dans la littérature faisant suite à des injections de toxine botulinique dans cette zone chez des patients atteints de spasme hémifacial.

Torticolis spasmodique

Une aiguille stérile appropriée (p. ex. 25-30 Gauge/0,30-0,50 mm de diamètre/37 mm de longueur) doit être utilisée pour l'injection dans les muscles superficiels et par exemple, une aiguille de 22 Gauge/0,70 mm de diamètre/75 mm de longueur pour des injections dans les muscles plus profonds. Un volume d'injection d'environ 0,1 à 0,5 ml par site d'injection est recommandé.

Pour le traitement du torticolis spasmodique, XEOMEEN est injecté dans le sterno-cléido-mastoïdien, le muscle élévateur 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 réalisées à l'aide de techniques telles que le guidage électromyographique ou l'échographie. La masse musculaire et le degré d'hypertrophie ou d'atrophie sont des facteurs à prendre en considération dans le choix de la dose appropriée.

La multiplicité des sites d'injection permet une diffusion plus uniforme de XEOMEEN dans les zones innervées du muscle dystonique et s'avère particulièrement utile dans les grands 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 U, en raison d'un risque accru d'événements indésirables (en particulier de dysphagie).

Spasticité des membres supérieurs

Le XEOMEEN reconstitué est injecté au moyen d'une aiguille stérile appropriée (p. ex. : 26 Gauge/0,45 mm de diamètre/37 mm de longueur, pour les muscles superficiels et une aiguille plus longue p. ex. : 22 Gauge/0,7 mm de diamètre/75 mm de longueur, pour les muscles plus profonds).

La localisation des muscles concernés à l'aide de technique telles que le guidage électromyographique ou l'échographie est recommandée en cas de difficulté pour isoler les muscles individuels. La multiplicité des sites d'injection permet un contact plus uniforme de XEOMEEN avec les zones innervées des muscles et s'avère particulièrement utile quand de grands muscles sont injectés.

Sialorrhée chronique (adultes/enfants/adolescents)

Après reconstitution, la solution de XEOMEEN est injectée dans les glandes au moyen d'une aiguille stérile appropriée (p. ex. 27-30 Gauge/0,30-0,40 mm de diamètre/12,5 mm de longueur).

Chez les adultes, un repérage anatomique ou un guidage échographique sont tous deux possibles pour la localisation des glandes salivaires impliquées, toutefois, la méthode de guidage échographique doit être préférée car elle pourrait aboutir à un meilleur résultat thérapeutique (voir rubrique 5.1).

Pour le traitement des enfants et des adolescents le guidage échographique doit être utilisé.

Une anesthésie locale (telle qu'une crème anesthésiante locale), une sédation ou une anesthésie combinée à une sédation peuvent être proposées aux enfants et aux adolescents avant l'injection, après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques et selon la pratique locale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles généralisés de l'activité musculaire (p. ex. : myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton).
- Infection ou inflammation au site d'injection proposé.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Général :

Avant toute administration de XEOMEEN, le médecin doit se familiariser à l'anatomie du patient et à toute modification de l'anatomie consécutive à des traitements chirurgicaux antérieurs.

Des précautions doivent être prises afin de s'assurer que XEOMEEN n'est pas injecté dans un vaisseau sanguin.

XEOMEEN doit être utilisé avec précaution :

- si des troubles hémorragiques existent, quels qu'ils soient,
- chez les patients sous traitement anticoagulant ou autres substances susceptible d'avoir un effet anticoagulant.

Les effets cliniques de la neurotoxine botulinique de type A peuvent augmenter ou diminuer lors d'injections répétées. Les raisons de ces changements d'effet clinique peuvent être en relation avec la technique de reconstitution, le choix des intervalles de traitement, les sites d'injection ou l'activité de la toxine qui peut légèrement différer selon la procédure de dosage de l'activité biologique utilisée ou une non-réponse secondaire.

Diffusion locale ou à distance de la toxine

Des effets indésirables, liés à une injection de toxine botulinique de type A mal ciblée peut temporairement paralyser les muscles situés à proximité. De fortes doses peuvent causer une paralysie des muscles situés à distance du site d'injection.

Des effets indésirables possiblement liés à la diffusion de la toxine botulinique de type A à distance du site d'administration, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Certains de ces cas peuvent menacer le pronostic vital et il y a eu des rapports de décès, lesquels dans certains cas, étaient associés à une dysphagie, une pneumonie et/ou une faiblesse extrême.

Les patients traités par des doses thérapeutiques peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive.

Des cas de botulisme iatrogène ont été rapportés après injection de produits contenant de la toxine botulinique. Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate s'ils présentent des signes ou symptômes compatibles avec la diffusion de l'effet de la toxine botulinique ou en cas de troubles de la déglutition, de troubles de l'élocution ou de troubles respiratoires (voir rubrique 4.9).

Des cas de dysphagie ont également été rapportés à la suite d'injection dans d'autres sites que les muscles du cou.

Troubles neuromusculaires pré-existants

Les patients souffrant de troubles neuromusculaires sont plus à risque de présenter une faiblesse musculaire excessive, en particulier lors de traitement intramusculaire. Chez ces patients, la toxine botulinique de type A devra être utilisée sous le contrôle d'un médecin spécialiste et uniquement si le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque.

Généralement, les patients ayant des antécédents d'aspiration ou de dysphagie doivent être traités avec précaution. Une précaution extrême doit être exercée lors du traitement de tels patients pour une dystonie cervicale.

XEOMEEN doit être utilisé avec précaution:

- chez les patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique
- chez les patients présentant d'autres troubles entraînant un dysfonctionnement neuromusculaire périphérique
- dans les muscles cibles qui présentent une faiblesse ou une atrophie prononcée

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec les produits à base de neurotoxine botulinique de type A. En cas de réaction d'hypersensibilité grave (p. ex. réaction anaphylactique) et/ou immédiate, un traitement médical approprié doit être instauré.

Formation d'anticorps

Des doses trop fréquentes peuvent augmenter le risque de formation d'anticorps et conduire à un échec thérapeutique (voir rubrique 4.2).

La formation potentielle d'anticorps peut être minimisée par injection de la plus petite dose efficace avec des intervalles d'injection les plus longs possibles entre injections, comme indiqué cliniquement.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques présentant des comorbidités, principalement des personnes atteintes de paralysie cérébrale, des notifications spontanées de diffusion à distance de la toxine ont été très rarement rapportées avec d'autres préparations de toxine botulinique de type A. En général, la dose utilisée dans ces cas était supérieure à celle recommandée pour ces produits.

De rares notifications spontanées de décès parfois associés à une pneumopathie d'inhalation chez les enfants atteints de paralysie cérébrale grave après traitement avec des produits à base de toxine botulinique, y compris après une utilisation hors indication (région du cou) ont été signalés. Le risque est considéré comme particulièrement élevé chez les patients pédiatriques dont l'état de santé sous-jacent est médiocre ou chez les patients présentant une faiblesse neurologique importante, une dysphagie, ou chez les patients ayant des antécédents récents de pneumopathie d'inhalation ou de maladie pulmonaire.

Mises en garde spécifiques aux indications

Blépharospasme et spasme hémifacial

Des injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées afin de réduire la survenue d'une ptose. Une diplopie peut survenir en cas de diffusion de la neurotoxine botulinique dans le muscle oblique inférieur. Éviter d'injecter dans la partie médiane de la paupière inférieure pour réduire ce risque.

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

Afin de prévenir l'apparition d'un ectropion, des injections dans la paupière inférieure doivent être évitées et si besoin, un traitement vigoureux en cas de lésion épithéliale doit être initié à base de collyre protecteur, de pommade, de lentilles souples thérapeutiques ou par l'occlusion de l'œil à l'aide d'un bandeau ou de tout autre moyen similaire.

La diminution du clignement due à l'injection de XEOMEEN 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

XEOMEEN doit être injecté avec précaution lors de l'injection au niveau des sites situés à proximité de zones sensibles tels que l'artère carotide, l'apex des poumons et l'œsophage.

Il convient de rappeler aux patients précédemment akinétiques ou sédentaires qu'ils doivent progressivement reprendre leurs activités après l'injection de XEOMEEN.

Les patients doivent être informés que les injections de XEOMEEN pour le traitement du torticolis spasmodique peuvent provoquer une dysphagie légère à sévère avec un risque de fausses routes et de dyspnée.

Des mesures peuvent s'avérer nécessaires comme par exemple la pose d'une sonde d'alimentation gastrique (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue d'une dysphagie est minimisé en limitant la dose d'injection à moins de 100 unités dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien. Les patients ayant une plus 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 liée à l'effet pharmacologique de XEOMEEN suite à la diffusion de la neurotoxine dans la musculature œsophagienne.

Spasticité des membres supérieurs

XEOMEEN doit être injecté avec précaution lors de l'injection au niveau des sites situés à proximité de zones sensibles tels que l'artère carotide, l'apex des poumons et l'œsophage.

Il convient de rappeler aux patients précédemment akinétiques ou sédentaires qu'ils doivent progressivement reprendre leurs activités après l'injection de XEOMEEN.

XEOMEEN, comme traitement de la spasticité focale, a été étudié en association avec les traitements habituels et ne vise pas à les remplacer. XEOMEEN n'est pas efficace dans l'amélioration des mouvements au niveau d'une articulation touchée par une contracture musculaire fixe.

L'apparition ou la récurrence de crises convulsives ont été rapportées chez les patients prédisposés. L'imputabilité à l'injection de toxine botulinique n'a pas été établie.

Sialorrhée chronique (adultes/enfants/adolescents)

En cas de sialorrhée induite par un médicament (p. ex. par aripiprazole, clozapine, pyridostigmine), il faut tout d'abord envisager la possibilité de remplacer, de réduire ou même d'arrêter le médicament concerné avant d'utiliser XEOMEEN pour le traitement de la sialorrhée.

L'efficacité et la sécurité de XEOMEEN chez les patients atteints de sialorrhée induite par un médicament n'ont pas été étudiées.

Si des cas de «bouche sèche» se développent en association avec l'administration de XEOMEEN, une réduction de la dose doit être envisagée.

Une visite dentaire au début du traitement est recommandée. Le dentiste doit être informé du traitement de la sialorrhée avec XEOMEEN pour être capable de prendre les mesures appropriées pour la prophylaxie des caries.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée.

Théoriquement, l'effet de la neurotoxine botulinique peut être potentialisé par les aminosides ou par d'autres médicaments qui interfèrent avec la transmission neuromusculaire, tels que les myorelaxants de type tubocurarine.

Par conséquent, l'utilisation concomitante de XEOMEEN avec des aminosides ou la spectinomycine nécessite une vigilance particulière. Les myorelaxants périphériques sont à utiliser avec précaution ; au besoin en réduisant la dose de départ du myorelaxant ou en utilisant une substance à action intermédiaire comme le vécuronium ou l'atracurium plutôt que des substances ayant des effets plus durables.

En outre, lorsque utilisé dans le traitement de la sialorrhée chronique, l'irradiation de la tête et du cou y compris les glandes salivaires, et/ou la co-administration d'anticholinergiques (p. ex. atropine, glycopyrronium, scopolamine) peut augmenter l'effet de la toxine. Le traitement de la sialorrhée avec XEOMEEN pendant la radiothérapie n'est pas recommandé.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de la neurotoxine botulinique de type A chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la neurotoxine botulinique de type A est excrétée dans le lait maternel humain. Par conséquent, XEOMEEN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la neurotoxine botulinique de type A. Aucun effet sur la fertilité du mâle ou de la femelle n'a été mis en évidence chez le lapin (voir rubrique 5.3).

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

XEOMEEN a une influence légère à modérée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'en cas d'asthénie, de faiblesse musculaire, de vertiges, de troubles de la vision ou d'affaissement des paupières, ils devraient éviter de conduire ou de se engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Généralement, les effets indésirables se manifestent au cours de la première semaine suivant le traitement et sont de nature transitoire. Ils sont dus à la substance active, à la technique d'injection ou aux deux.

Effets indésirables indépendants de l'indication.

Effets indésirables liés à l'injection

Des douleurs localisées, une inflammation, des paresthésies, une hypoesthésie, une sensibilité, un gonflement, un œdème, un érythème, un prurit, une infection localisée, un hématome, un saignement et/ou des échymoses peuvent être associés à l'injection.

La douleur liée à la piqûre et/ou à l'anxiété pourrait induire une réponse vagale, avec hypotension symptomatique transitoire, nausées, acouphènes et syncope.

Effets indésirables liés à la classe de substance toxine botulinique de type A

Une faiblesse musculaire localisée est un effet pharmacologique attendu de la toxine botulinique de type A.

Diffusion de la toxine

Des effets indésirables en relation avec la diffusion de la toxine à distance du site d'administration et dont les symptômes sont similaires à ceux de la toxine botulinique de type A, ont très rarement été rapportés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation avec issue fatale dans certains cas) (voir rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et/ou immédiates incluant des chocs anaphylactiques, une maladie sérique, un urticaire, un œdème des tissus mous et une dyspnée ont rarement été rapportées. Certaines de ces réactions ont été décrites à la suite d'utilisation de toxine botulinique de type A conventionnelle soit seule soit en association avec un autre agent connu pour causer des réactions similaires.

Effets indésirables de l'expérience clinique

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec XEOMEEN. La fréquence est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$) ; indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Blépharospasme

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées, parésie faciale	Peu fréquent
Affections oculaires	Ptose des paupières	Très fréquent
	Sécheresse oculaire, vision trouble, déficience visuelle	Fréquent
	Diplopie, larmoiement accru	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Fréquent
	Dysphagie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Fréquent
	Fatigue	Peu fréquent

Spasme hémifacial

Des effets indésirables similaires à ceux du blépharospasme peuvent être attendus avec le spasme hémifacial.

Torticolis spasmodique

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées, présyncope, vertiges	Fréquent
	Trouble d'élocution	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie, dyspnée	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Dysphagie	Très fréquent
	Sécheresse buccale, nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Fréquent
	Rash	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur du cou, faiblesse musculaire, myalgie, spasmes musculaires, raideurs musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection, asthénie	Fréquent

Traiter un torticolis spasmodique peut causer une dysphagie d'intensité variable avec un risque de fausses routes nécessitant une intervention médicale. La dysphagie peut persister 2 à 3 semaines après l'injection. Un cas de dysphagie persistant pendant cinq mois a été rapporté.

Spasticité des membres supérieurs

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées, hypoesthésie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Fréquent
	Dysphagie, nausées	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire, douleur aux extrémités, myalgie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Peu fréquent
	Douleur au site d'injection	Fréquence indéterminée

Sialorrhée chronique (adultes)

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Paresthésie	Fréquent
	Trouble d'élocution	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale, dysphagie	Fréquent
	Altération (épaississement) de la salive, dysgueusie	Peu fréquent

Des cas de sécheresse buccale persistante (> 110 jours) d'intensité sévère ont été rapportés, ce qui pourrait entraîner d'autres complications comme une gingivite, une dysphagie et des caries.

Sialorrhée chronique (enfants/adolescents)

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Dysphagie	Peu fréquent
	Altération (épaississement) de la salive, sécheresse buccale, douleur buccale, caries dentaire	Fréquence indéterminée

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence indéterminée lors de l'utilisation de XEOMEEN depuis le lancement sur le marché, indépendamment de l'indication:

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité telles qu'un gonflement, un œdème (même à distance du site d'injection), un érythème, un prurit, un rash cutané (localisé ou généralisé) et un essoufflement
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Atrophie musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Symptômes pseudo-grippaux

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Veillez consulter les informations sur les risques associés à une diffusion locale ou à distance de la toxine dans la rubrique 4.4.

Symptômes de surdosage

Des doses excessives de neurotoxine botulinique de type A peuvent provoquer l'apparition de paralysies neuromusculaires prononcées, à distance du site d'injection, avec une variété de symptômes. Les symptômes peuvent inclure une faiblesse généralisée, un ptosis, une diplopie, des troubles de la respiration ou de l'élocution, une paralysie des muscles respiratoires ou des troubles de la déglutition pouvant entraîner une pneumopathie d'inhalation.

Mesures en cas de surdosage

En cas de surdosage ou de diffusion de la toxine, le patient doit être placé sous surveillance médicale avec un suivi des symptômes tels qu'une faiblesse musculaire excessive ou une paralysie musculaire. Un traitement symptomatique peut être nécessaire. Une assistance respiratoire peut être nécessaire en cas de paralysie des muscles respiratoires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres myorelaxants, 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 de la plaque motrice ne répondent plus aux impulsions nerveuses, empêchant la sécrétion des neurotransmetteurs au niveau de la plaque motrice (dénervation chimique). La formation de nouvelles terminaisons nerveuses et la reconnection avec les plaques motrices permettent le rétablissement d'une transmission par impulsion.

Mécanisme d'action

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

- Liaison : la chaîne lourde de la neurotoxine botulinique de type A se fixe de manière hautement sélective et avec une très forte affinité aux récepteurs qu'on ne retrouve que sur les terminaisons cholinergiques.
- Internalisation : constriction de la membrane nerveuse terminale et absorption de la toxine dans la terminaison nerveuse (endocytose).
- Translocation : la fonction amine terminale de la chaîne lourde de la neurotoxine forme un pore dans la membrane de la vésicule ; le pont disulfure est rompu et la chaîne légère de la neurotoxine passe à travers ce pore dans le cytosol.
- Effet : lorsque la chaîne légère est libérée, elle clive de façon très sélective la protéine cible spécifique (SNAP 25) qui est indispensable à la libération d'acétylcholine.

Le rétablissement complet de la fonction motrice/conduction nerveuse après injection intramusculaire intervient normalement en l'espace de 3 à 4 mois, après régénération des terminaisons nerveuses et rétablissement des connexions avec la plaque motrice.

Résultats des études cliniques

L'équivalence thérapeutique de XEOMEEN a été démontrée contre le comparateur Botox contenant le complexe de toxine botulinique de type A (onabotulinumtoxinA, 900 kD) dans deux études comparatives de dose unique de phase 3, une réalisée chez des patients atteints de blépharospasme (étude MRZ 60201-0003, n=300) et une autre réalisée chez des patients atteints de torticolis spasmodique (étude MRZ 60201-0013, n=463). Les résultats de ces études suggèrent également que XEOMEEN et ce comparateur ont des profils d'efficacité et de sécurité comparables chez les patients présentant un blépharospasme ou un torticolis spasmodique pour un ratio de conversion de dose de 1:1 (voir rubrique 4.2).

Blépharospasme

XEOMEEN a été étudié dans une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double-aveugle contre placebo dans un total de 109 des patients présentant un blépharospasme. Les patients avaient un diagnostic clinique de blépharospasme essentiel bénin et présentaient à l'inclusion un sous-score de sévérité ≥ 2 sur l'échelle Jankovic (JRS) avec une réponse clinique satisfaisante et stable à des administrations précédentes du produit comparateur (onabotulinumtoxinA).

Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir une dose unique de XEOMEEN (n=75) ou de placebo (n=34) à une dose similaire ($\pm 10\%$) que pendant les 2 sessions d'injection par Botox qui avaient précédé

l'inclusion. La dose maximale autorisée dans cette étude était de 50 unités par œil avec une moyenne de 32 unités par œil pour XEOMEEN.

Le critère principal d'efficacité était la modification du sous-score de sévérité sur l'échelle JRS à 6 semaines post-injection, dans la population en intention de traiter (ITT), sachant que les données manquantes étaient remplacées par la dernière donnée disponible du patient (dernière observation reportée). Dans la population ITT, la différence de -1,0 point (IC 95% -1,4;-0,5) du sous-score de sévérité sur l'échelle JRS entre la baseline et à 6 semaines retrouvée entre le groupe XEOMEEN et le groupe placebo, est statistiquement significative ($p < 0,001$).

Les patients pouvaient être inclus dans la période d'extension si une nouvelle injection était nécessaire. Les patients ont reçu jusqu'à cinq injections de XEOMEEN avec un intervalle minimum d'au moins 6 semaines entre 2 sessions d'injection (durée totale de l'étude de 48 à 69 semaines et une dose maximale de 50 unités par œil). Au cours de cette étude, les intervalles médians des sujets traités par NT201 était compris entre 10,14 (1er intervalle) et 12,00 semaines (du 2nd au 5ème intervalle).

Une autre étude clinique contrôlée de phase III, en double aveugle versus placebo, comportant une phase d'extension ouverte, a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité de XEOMEEN sur un total de 61 patients, présentant un diagnostic clinique de blépharospasme essentiel bénin avec un sous-score de sévérité ≥ 2 sur l'échelle d'évaluation Jankovic Rating Scale (JRS) à l'inclusion et naïfs de traitement par la toxine botulique, c'est-à-dire n'ayant reçu aucun traitement de toxine botulique pour leur blépharospasme depuis au moins 12 mois avant l'administration de XEOMEEN. Au cours de la phase principale (6-20 semaines), les patients randomisés étaient traités respectivement avec une dose unique de XEOMEEN 12,5 unités par œil ($n=22$), XEOMEEN 25 unités par œil ($n=19$) ou placebo ($n=20$). Les patients nécessitant une nouvelle injection pouvaient poursuivre la phase d'extension et recevoir une nouvelle injection de XEOMEEN.

Pendant la phase principale, la durée médiane d'intervalle de traitement était de 6 semaines dans le groupe placebo, de 11 semaines dans le groupe traité avec 12,5 unités par œil, et de 20 semaines dans le groupe traité avec 25 unités par œil. La variation du LS moyen d'ANCOVA entre la valeur initiale et la semaine 6 par rapport au placebo (IC 95%) au niveau de l'évolution du sous-score de sévérité de JRS était statistiquement significative, -1,2 (-1,9 ; -0,6) dans le groupe XEOMEEN 25 unités par œil alors qu'elle n'était pas statistiquement significative, -0,5 (1,1 ; 0,2) dans le groupe XEOMEEN 12,5 unités par œil.

Pendant la phase d'extension, les patients ont reçu une injection de XEOMEEN ($n=39$) à une dose moyenne proche de 25 unités (intervalle : 15-30 unités) par œil et la durée médiane d'intervalle de traitement était de 19,9 semaines.

Torticollis spasmodique

XEOMEEN a été étudié dans une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double-aveugle contre placebo dans un total de 233 patients présentant une dystonie cervicale. Les patients avaient un diagnostic clinique de dystonie cervicale à prédominance rotationnelle. Les patients présentaient à l'inclusion un score total ≥ 20 sur l'échelle TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Score). Les patients randomisés (1:1:1) étaient traités avec une dose unique de XEOMEEN 240 unités ($n=81$), XEOMEEN 120 unités ($n=78$) ou de placebo ($n=74$). Le nombre et les sites d'injection étaient déterminés par l'investigateur. Le critère principal d'efficacité était la modification du LS moyen à 4 semaines post-injection dans le score total TWSTRS, dans la population en intention de traiter (ITT), sachant que les données manquantes étaient remplacées par la valeur à la baseline du patient (modèle statistique complet). La modification du score total TWSTRS entre la baseline et la semaine 4 était significativement plus importante dans le groupe NT201 que dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour tous les modèles statistiques). Ces différences étaient également significatives sur le plan clinique : p. ex. -9,0 points entre 240 unités et le placebo, et -7,5 points entre 120 unités et le placebo dans le modèle statistique complet.

Les patients pouvaient être inclus dans la période d'extension si une nouvelle injection était nécessaire. Les patients ont reçu jusqu'à cinq injections de XEOMEEN 120 unités ou 240 unités avec un intervalle minimum d'au moins 6 semaines entre 2 sessions d'injection (durée totale de l'étude de 48 à 69 semaines). Basé sur la demande de retraitement du patient, la durée médiane de la réponse après traitement par XEOMEEN dans cette étude (à la fois en double aveugle et pendant la période de prolongation en ouvert) était de 12 semaines (écart interquartile : 9 à 15 semaines). Dans la majorité des cycles d'injection (96,3%), le délai de retraitement était compris entre 6 et 22 semaines et, dans des cas individuels, jusqu'à 28 semaines.

Spasticité des membres supérieurs (adultes)

Dans l'étude pivot (en double-aveugle, contre placebo, multicentrique) réalisée chez des patients présentant une spasticité du membre supérieur en post-AVC, 148 patients ont été randomisés : XEOMEEN (n=73) ou Placebo (n=75). La dose cumulée après traitements répétés jusqu'à 6 fois dans l'étude clinique, était en moyenne de 1333 unités (maximum 2395 unités) et ce, pour une période de traitement jusqu'à 89 semaines.

Le critère primaire d'efficacité (taux de réponse des fléchisseurs du poignet au score d'Ashworth à la semaine 4) était défini comme une amélioration d'au moins 1 point sur l'échelle d'Ashworth en 5 points. Les patients traités par XEOMEEN (taux de réponse : 68,5 %) avaient 3,97 fois plus de chances d'être répondeurs en comparaison aux patients sous placebo (taux de réponse: 37,3 % ; IC 95 % : 1,90-8,30 ; $p < 0,001$, population en ITT).

Cette étude à dose fixe n'a pas été conçue pour distinguer les patients de sexe féminin et masculin. Néanmoins, dans une analyse post-hoc, les taux de réponse étaient plus élevés chez la femme (89,3 %) par rapport à l'homme (55,6 %), la différence étant statistiquement significative pour les femmes seulement. Toutefois, les taux de réponse des hommes sur l'échelle d'Ashworth après 4 semaines de traitement par XEOMEEN, étaient plus élevés dans tous les groupes musculaires traités comparativement au placebo. Basé sur la demande de retraitement du patient, la durée médiane de l'effet dans cette étude pivot suivie de la période de prolongation en ouvert était de 14 semaines (écart interquartile : 13 à 17 semaines) et dans la majorité des cycles d'injection (95,9%), le délai de retraitement était compris entre 12 et 28 semaines.

Les taux de réponse étaient comparables chez l'homme et chez la femme au cours de la période de prolongation en ouvert de l'étude pivot (doses variables autorisées au cours de cette période), pour laquelle 145 patients ont été inclus et ont reçu jusqu'à 5 sessions d'injection ainsi que dans l'étude en simple aveugle (EudraCT N°2006-003036-30) où l'efficacité et la sécurité de XEOMEEN, à deux dilutions différentes, ont été évaluées chez 192 patients présentant une spasticité des membres supérieurs d'étiologies diverses.

Une autre étude clinique contrôlée de phase III, réalisée en double aveugle contre placebo, a inclus 317 patients, naïfs de tout traitement, présentant une spasticité du membre supérieur post AVC depuis au moins 3 mois. Au cours de la phase principale (PP), une dose totale de 400 unités de XEOMEEN a été injectée par voie intramusculaire en fonction de l'objectif clinique principal choisi entre la flexion du coude, la flexion du poignet ou le poing serré, ainsi que dans tout autre groupe musculaire atteint (n=210). L'analyse du critère principal et de l'ensemble des critères d'efficacité à 4 semaines a démontré une amélioration significative du taux de répondeurs (score d'Ashworth), du score d'Ashworth versus baseline et de l'impression globale de l'investigateur.

296 patients ayant finalisé la PP ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert (OLEX) et ont reçu jusqu'à 3 injections pendant la phase d'extension. Les patients étaient traités à chaque cycle OLEX avec une seule dose totale de 400 unités de XEOMEEN répartie à l'ensemble des muscles affectés puis suivis 12 semaines. La durée totale de l'étude était de 48 semaines.

Le traitement des muscles de l'épaule a été étudié lors d'une étude de phase III en ouvert, incluant 155 patients avec un besoin clinique de traitement de spasticité combinée des membres supérieurs et des membres inférieurs. Des doses jusqu'à 600 unités de XEOMEEN dans le membre supérieur pouvaient être administrées. Cette étude a montré une corrélation positive entre l'augmentation des doses de XEOMEEN et l'amélioration des patients ; amélioration objectivée par le score d'Ashworth et par d'autres variables d'efficacité, sans modification de la sécurité des patients ou du profil de tolérance de XEOMEEN.

Spasticité des membres inférieurs et supérieurs due à une paralysie cérébrale (enfants/adolescents)

Evaluation des membres inférieurs

Dans une étude clinique de phase III en double aveugle, dose-effet en groupes parallèles, incluant 311 enfants (âgés de 2 à 17 ans) présentant une spasticité uni- ou bilatérale des membres inférieurs due à une paralysie cérébrale. Pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs, XEOMEEN a été administré dans les trois groupes de traitement suivants (4 unités/kg poids corporel avec un maximum de 100 unités, 12 unités/kg de poids corporel avec un maximum de 300 unités ou 16 unités/kg de poids corporel avec un maximum de de 400 unités) pour le traitement de deux schémas cliniques sélectionnés des membres inférieurs (pied équin, genou fléchi, adduction de cuisse).

Dans cette étude, le groupe ayant reçu une dose faible devait servir de groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre la dose faible et la dose forte, ni sur le critère principal ni

sur le co-critère principal d'efficacité. Le changement du LS-Mean (SE, IC 95%) entre la valeur initiale et la valeur à la semaine 4 après injection du score de l'échelle d'Ashworth du fléchisseur plantaire était pour le dose forte de -0,70 (0,061, IC 95% ; -0,82 ; -0,58) et pour la dose faible -0,66 (0,084, IC 95% : -0,82 ; -0,50) avec une valeur de p de 0,650. L'amélioration du tonus musculaire ne se traduisait pas par un effet sur la fonction ou sur l'échelle d'impression globale des investigateurs. La posologie adéquate de XEOMEEN pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez les enfants et les adolescents ne peut pas être déterminée. Aucun événement indésirable inattendu n'a été observé lors du traitement en double aveugle et du traitement en ouvert à long terme avec XEOMEEN sur quatre cycles d'injection.

Evaluation des membres supérieurs

Une deuxième étude clinique de phase III en double aveugle, dose-effet en groupe parallèle, incluant 350 enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) atteints de spasticité des membres supérieurs seuls ou atteints d'une spasticité combinée des membres supérieurs et inférieurs, due à une paralysie cérébrale traités par XEOMEEN.

Concernant le traitement du membre supérieur (fléchissement du coude, du poignet, du poing, de l'avant-bras en pronation, du pouce dans la paume) ou de la spasticité combinée des membres supérieurs et des membres inférieurs (pied équin, genou fléchi, adduction de cuisse), lors de la phase principale (PP), XEOMEEN a été administré en trois groupes avec un cycle d'injection: 2 à 5 unités/kg de poids corporel avec un maximum de 50 à 125 unités, 6 à 15 unités/kg de poids corporel avec un maximum de 150 à 375 unités et 8 à 20 unités/kg poids corporel avec un maximum de 200 à 500 unités. Les patients ont poursuivi lors de la phase d'extension avec 3 cycles d'injection à la dose la plus élevée.

Une différence statistiquement significative entre la dose faible et élevée a été observée dans le changement par rapport à la valeur initiale dans l'échelle d'Ashworth pour le fléchisseur du coude ou du poignet à la semaine 4 après l'injection (-0,22 (0,091; IC à 95%: -0,40; -0,04) $p = 0,017$). Les améliorations du tonus musculaire ne se sont pas traduites par un effet sur la fonction et sur l'échelle de l'impression globale du changement des investigateurs. La posologie adéquate de XEOMEEN pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les patients pédiatriques ne peut donc pas être déterminée à partir de cette étude.

Aucun problème de tolérance inattendue n'a été signalé dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs avec XEOMEEN jusqu'à quatre cycles d'injection (14 ± 2 semaines chacun).

Sialorrhée chronique (adultes)

L'étude pivot de phase III en double aveugle, contre placebo a inclus un total de 184 patients présentant une sialorrhée de plus de trois mois résultant d'une maladie de Parkinson, d'un parkinsonisme atypique, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un traumatisme crânien. Au cours de la phase principale (PP), une dose totale fixe de XEOMEEN (100 ou 75 unités) ou de placebo a été injectée en intraglandulaire à un ratio de dose défini de 3:2 dans les glandes salivaires parotides et sous-maxillaires respectivement.

Traitement	Instant	uSFR (g/min)		GICS (points de score)	
		n obs	LS moyenne (SE)	n obs	LS moyenne (SE)
Placebo	Semaine 4	36	-0,04 (0,033)	36	0,67 (0,186)
100 unités	Semaine 4	73	-0,13 (0,026)	74	1,25 (0,144)
100 unités	Semaine 8	73	-0,13 (0,026)	74	1,30 (0,148)
100 unités	Semaine 12	73	-0,12 (0,026)	74	1,21 (0,152)
100 unités	Semaine 16	73	-0,11 (0,027)	74	0,93 (0,152)

*uSFR : Unstimulated Salivary Flow Rate ; GICS : Global Impression of Change Scale ;
n obs : Nombre observé ; LS : Différence moyenne par rapport à la baseline ; SE : écart type*

À la quatrième semaine, une amélioration d'au moins 1 point sur le GICS (co-critère principal d'évaluation) a été observée chez 73% des patients traités par 100 unités de XEOMEEN comparativement à 44% des patients du groupe placebo. L'analyse de suivi d'efficacité des deux co-critères principaux (uSFR et GICS à la semaine 4 post injection) a démontré des améliorations statistiquement significatives du groupe traité par 100 unités en comparaison avec le placebo. Les améliorations des paramètres d'efficacité aux semaines 8 et 12 après l'injection ont pu être démontrées et ont été maintenues jusqu'au dernier point d'observation de la PP à la semaine 16. Les variables d'efficacité co-primaires à la semaine 4 ont montré des résultats supérieurs pour une application par guidage échographique par rapport à la méthode de repérage anatomique (valeur p d'uSFR 0,019 vs 0,099 et GICS 0,003 vs 0,171).

173 patients traités ont terminé la PP et ont été inclus dans la phase d'extension (PE). La PE consistait en trois cycles de doses administrées en aveugle, chacun avec une seule séance de traitement (dose totale de 100 ou 75 unités de XEOMEEN, avec le même ratio de dose que dans la PP) suivis d'une période d'observation de 16 semaines. 151 patients ont terminé la PE. Les résultats de la PE confirment les conclusions de la PP en montrant les améliorations continues du traitement de 100 unités XEOMEEN.

Sialorrhée chronique (enfants/adolescents)

Dans une étude clinique de phase III en double aveugle, contrôlée par placebo, un total de 255 enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) ayant un poids corporel (PC) d'au moins 12 kg et souffrant de sialorrhée chronique associée à des troubles neurologiques et/ou à une déficience intellectuelle ont été traités. Pendant la période principale (MP), 220 patients âgés de 6 à 17 ans ont reçu un traitement par XEOMEEN selon la classe de PC et jusqu'à 75 unités, ou un placebo. Le traitement a été administré par voie intraglandulaire avec guidage échographique avec un rapport de dose défini de 3:2 dans les glandes salivaires parotides et sous-maxillaires, respectivement.

Traitement	Instant	uSFR (g/min)		GICS (points de score)	
		n obs	LS moyenne (SE)	n obs	LS moyenne (SE)
Placebo	Semaine 4	72	-0,07 (0,015)	72	0,63 (0,104)
XEOMEEN selon classe PC	Semaine 4	148	-0,14 (0,012)	148	0,91 (0,075)
	Semaine 4	146	-0,16 (0,012)	146	0,94 (0,068)
	Semaine 4	147	-0,16 (0,013)	147	0,87 (0,073)
	Semaine 4	145	-0,15 (0,013)	146	0,77 (0,070)

uSFR: Unstimulated Salivary Flow Rate; GICS: Global Impression of Change Scale; PC: Poids corporel; n obs : Nombre observé ; LS : Différence moyenne par rapport à la baseline ; SE : écart type

L'analyse de confirmation des variables d'efficacité co-primaires (uSFR et GICS à la semaine 4 après l'injection) a démontré des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes du groupe XEOMEEN par rapport au placebo. Pour les deux paramètres d'efficacité, des différences statistiquement significatives entre les groupes de traitement ont été observées jusqu'à la fin de la période principale (MP) à la semaine 16.

Tous les 35 enfants âgés de 2 à 5 ans ont été traités par XEOMEEN en fonction de leur classe PC, aucun bras placebo n'a été utilisé comme contrôle montrant une amélioration des variables d'efficacité étudiées similaire à celle observée dans le groupe de traitement par XEOMEEN de 6 à 17 ans.

247 patients ont participé au premier cycle subséquent de la période d'extension ouverte (OLEX). L'OLEX consistait en trois cycles supplémentaires, chacun avec une seule session de traitement suivie d'une période d'observation de 16 semaines. Tous les patients ont reçu XEOMEEN selon le même schéma posologique prédéterminé et le même rapport de dose que celui utilisé dans la MP. Au total, 222 patients ont complété l'OLEX. Les résultats de l'OLEX ont confirmé les conclusions de la MP, montrant que les avantages du traitement se maintiennent. Aucun problème de sécurité nouveau ou inattendu n'a été identifié.

Population pédiatrique

L'agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec XEOMEEN :

- dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dystonie
- chez le nouveau-né et les enfants entre 0 et 24 mois dans le traitement de la spasticité musculaire et de la sialorrhée chronique.

Voir la rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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 est administrée en très petites quantités (picogrammes par injection) et se lie rapidement et de manière irréversible aux terminaisons nerveuses cholinergiques.

La toxine botulinique de type A 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 à la toxine botulinique de type A conventionnelle, XEOMEEN contient la neurotoxine pure (150 kD) puisque celle-ci est dénuée de protéines complexantes et de ce fait, contient peu de protéines étrangères. La teneur en protéines étrangères administrée est considérée comme l'un des facteurs d'échec secondaire au traitement.

La neurotoxine botulinique de type A a montré qu'elle subissait un transport axonal rétrograde après injection intramusculaire. Le passage transsynaptique rétrograde de la neurotoxine botulinique active de type A dans le système nerveux central n'a cependant pas été observé aux doses thérapeutiques préconisées.

La neurotoxine botulinique de type A liée aux récepteurs membranaires est endocytosée dans la terminaison nerveuse avant d'atteindre sa cible (SNAP 25), puis 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, subissent un processus de phagocytose ou de pinocytose et sont dégradées comme toute autre protéine circulant librement.

Distribution de la substance active chez les patients

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les résultats des études de toxicité à doses répétées sur la toxicité systémique de XEOMEEN après injection intramusculaire chez les animaux étaient essentiellement liés à son activité pharmacodynamique, c'est à dire l'atonie, la parésie et l'atrophie du muscle injecté.

De même, le poids de la glande salivaire sous-maxillaire injectée a été réduit à toutes les doses, et une atrophie acineuse des glandes salivaires a été observée à la dose la plus élevée de 40 unités/kg après quatre injections répétées de XEOMEEN à 8 semaines d'intervalle chez le rat.

Aucun signe d'intolérance locale n'a été noté. Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec XEOMEEN chez le lapin n'ont pas montré de toxicité sur la fertilité du mâle ou de la femelle ni d'effet direct sur le développement embryo-fœtal ou sur le développement pré- et post-natal chez le rat et/ou le lapin. Cependant, l'administration quotidienne, hebdomadaire ou bihebdomadaire de XEOMEEN dans des études d'embryotoxicité, à des doses exposant la femelle à une perte de poids, augmentait le nombre d'avortements chez le lapin et diminuait légèrement le poids du fœtus chez le rat. L'exposition systémique continue de 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 dans ces études.

Dans une étude de toxicité juvénile post-sevrage chez le rat, une atrophie de l'épithélium germinale testiculaire et une hypospermie ont été observées à la dose la plus élevée testée (30 unités/kg/adm) sans aucune incidence sur la fertilité masculine. Lorsque les mâles et les femelles ont été appariés à l'âge de 14 semaines, la performance d'accouplement a été réduite chez les mâles exposés à la dose élevée, probablement en raison de la faiblesse du membre ou du poids corporel nettement inférieur. En l'absence de tout effet sur le nombre moyen de corps jaunes, la perte préimplantatoire était augmentée à 10 unités/kg/adm et plus. Que cette constatation soit un effet induit pour l'homme ou pour la femme n'a pas pu être clarifié de manière concluante.

En conséquence, les marges de sécurité cliniques étaient généralement étroites à fortes doses.

Aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été conduite avec XEOMEEN.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine humaine
Saccharose

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

XEOMEEN 50 unités poudre pour solution injectable : 3 ans
XEOMEEN 100 unités poudre pour solution injectable : 4 ans
XEOMEEN 200 unités poudre pour solution injectable : 3 ans

Solution reconstituée :

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sous réserve d'avoir procédé à la reconstitution dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type 1), muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et d'une bague de sécurité (aluminium).

XEOMEEN 50 unités poudre pour solution injectable : Boîtes de 1, 2, 3 ou 6 flacons, contenant chacun 50 unités.

XEOMEEN 100 unités poudre pour solution injectable : Boîtes de 1, 2, 3, 4 ou 6 flacons, contenant chacun 100 unités.

XEOMEEN 200 unités poudre pour solution injectable : Boîtes de 1, 2, 3, 4 ou 6 flacons, contenant chacun 200 unités.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

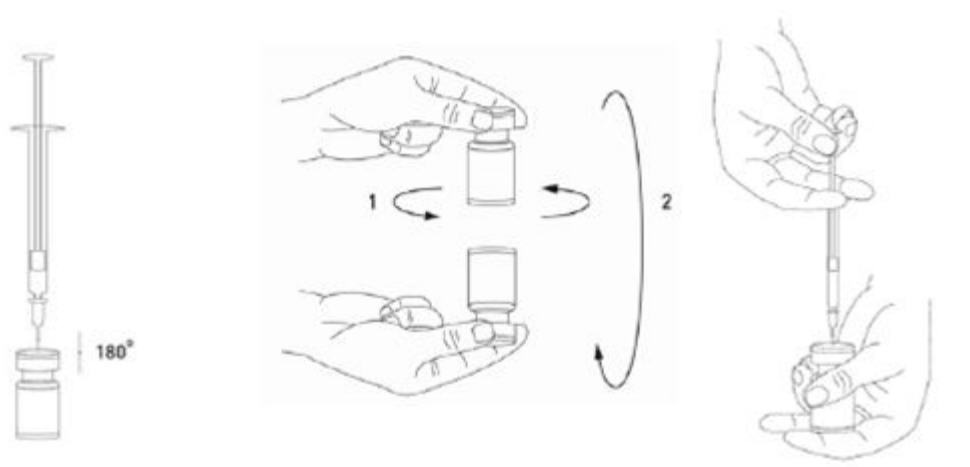
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

XEOMEEN est reconstitué avant utilisation avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon les bonnes pratiques cliniques, particulièrement dans le respect de l'asepsie.

Il est de bonne pratique de reconstituer le contenu du flacon et de préparer la seringue sur des supports papier doublés de plastique pour recevoir tout déversement. Une quantité appropriée solution de chlorure de sodium est aspirée dans une seringue (voir tableau de dilution). Une aiguille courte en biseau de 20-27 G est recommandée pour la reconstitution. L'aiguille est insérée verticalement à travers le bouchon en caoutchouc et le solvant est injecté délicatement dans le flacon afin d'éviter la formation de mousse. Le flacon doit être jeté si la dépression n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon. La seringue doit être retirée du flacon et XEOMEEN doit être mélangé délicatement au solvant par des mouvements circulaires et par retournement du flacon. La solution ne doit pas être secouée vigoureusement. Si besoin, l'aiguille ayant servi à la reconstitution

de la solution peut rester en place et la quantité de solution nécessaire est aspirée avec une nouvelle seringue stérile appropriée pour une injection.



XEOMEEN reconstitué est une solution limpide et incolore.

XEOMEEN ne doit pas être utilisé si la solution reconstituée présente un aspect trouble ou contient des matières floconneuses ou des particules.

Afin de prévenir tout surdosage accidentel, il convient de bien s'assurer que le volume de solvant est adapté à la présentation choisie. Si différentes présentations de XEOMEEN sont utilisées au cours d'une même séance d'injection, il convient de s'assurer que le volume exact de solvant est utilisé lors de la reconstitution d'un certain nombre d'unités par 0,1 ml. La quantité de solvant à ajouter diffère entre XEOMEEN 50 unités, XEOMEEN 100 unités et XEOMEEN 200 unités. Chaque seringue utilisée doit être identifiée en conséquence.

Les concentrations possibles pour XEOMEEN 50, 100 et 200 unités sont indiquées dans le tableau suivant :

Dose obtenue (unités par 0,1 ml)	Solvant ajouté (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%))		
	Flacon de 50 unités	Flacon de 100 unités	Flacon de 200 unités
20 unités	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 unités	0,5 ml	1 ml	2 ml
8 unités	0,625 ml	1,25 ml	2,5 ml
5 unités	1 ml	2 ml	4 ml
4 unités	1,25 ml	2,5 ml	5 ml
2,5 unités	2 ml	4 ml	Non applicable
2 unités	2,5 ml	5 ml	Non applicable
1,25 unités	4 ml	Non applicable	Non applicable

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

Procédure à suivre pour une élimination en toute sécurité des flacons, des seringues et matériels utilisés

Tout flacon non utilisé ou les solutions résiduelles dans les flacons et/ou les seringues doivent être autoclavés.

Comme alternatif, le XEOMEEN restant peut être inactivé par addition d'une des solutions suivantes: 70 % d'éthanol, 50 % d'isopropanol, 0,1 % de SDS (détergent anionique), une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N), ou une solution diluée d'hypochlorite de sodium (au moins 0,1 % NaOCl).

Après inactivation, les flacons utilisés, seringues et matériels ne peuvent pas être vidés mais doivent être jetés dans des récipients adaptés et éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur.

Recommandations en cas d'incident lors de la manipulation de la toxine botulinique de type A

- Toute projection doit être essuyée avec un matériel absorbant imbibé d'une des solutions listées ci-dessus pour la poudre ou bien avec un matériel absorbant sec pour le produit reconstitué.
- Les surfaces contaminées doivent être nettoyées avec un matériel absorbant, imbibé d'une des solutions listées ci-dessus, puis séchées.
- Si le flacon est brisé, on doit procéder comme indiqué ci-dessus au ramassage méticuleux des particules de verre et essuyer le produit, en évitant toute coupure cutanée.
- En cas de contact avec la peau, la zone touchée doit être rincée abondamment à l'eau.
- En cas de contact avec les yeux, ils doivent être abondamment rincés avec de l'eau ou avec une solution pour lavage ophtalmique.
- En cas de contact du produit avec une blessure, une coupure ou une piqûre, la peau doit être abondamment rincée avec de l'eau et des mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée doivent être prises.

Ces instructions d'utilisation, de manipulation et d'élimination doivent être scrupuleusement suivies.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
BP 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Allemagne
Tel: +49-69/1503-1
Fax: +49-69/1503-200

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

XEOMEEN 50 unités : BE447226
XEOMEEN 100 unités : BE447235
XEOMEEN 200 unités : BE494631

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

XEOMEEN 50 et 100 unités :
Date de première autorisation : 23/01/2014
Date de dernier renouvellement : 01/06/2016

XEOMEEN 200 unités:
Date de première autorisation : 12/04/2016
Date de dernier renouvellement : 31/01/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2025

Date d'approbation : 03/2026