

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Azzalure, 125 unités Speywood, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Toxine botulinique de type A*

Quantité correspondant à 125 unités Speywood (U) pour 1 flacon.

*Complexe hémagglutinine - toxine A (*Clostridium botulinum*)

** Les unités Speywood d'Azzalure sont spécifiques à la préparation et ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

La poudre est blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Azzalure est indiqué dans la correction temporaire des rides modérées à sévères :

- rides glabellaires (rides verticales intersourcillières) observées au maximum du froncement des sourcils,
- rides canthales latérales (pattes d'oie) observées au maximum du sourire,

chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les unités de toxine botulinique sont différentes selon les produits. Les unités Speywood d'Azzalure sont spécifiques à cette spécialité et ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance d'Azzalure n'ont pas été établies chez les individus jusqu'à l'âge de 18 ans. Azzalure n'est pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Azzalure doit être administré uniquement par des médecins ayant les compétences adéquates et l'expérience de l'utilisation de ce traitement, et disposant du matériel approprié.

Après reconstitution, Azzalure doit être uniquement utilisé pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une seule séance d'injection.

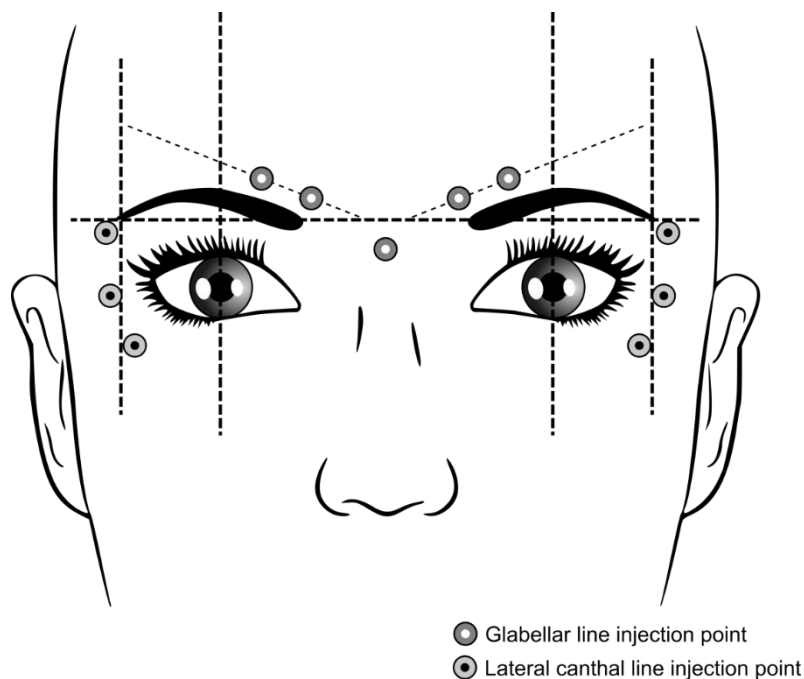
Pour les instructions de reconstitution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

La peau doit au préalable être nettoyée de tout maquillage et désinfectée avec un antiseptique local.

Les injections intramusculaires doivent être administrées à l'aide d'une aiguille stérile d'une dimension (Gauge) appropriée.

L'intervalle de traitement est déterminée après l'évaluation de la réponse au traitement observée individuellement chez chaque patient. L'intervalle de traitement avec Azzalure ne peut pas être plus fréquent que tous les 3 mois.

Les sites d'injection recommandés pour les rides glabellaires et les rides canthales latérales sont décrits ci-dessous :



Rides glabellaires

La dose totale recommandée est de 50 unités Speywood d'Azzalure, à diviser en 5 sites d'injection, c'est-à-dire une injection intramusculaire de 10 unités Speywood à effectuer dans chacun des 5 sites suivants : 2 injections dans chacun des muscles *corrugator* et une injection dans le muscle *procerus* près de l'angle nasofrontal, comme illustré dans la figure ci-dessus :

Le repérage anatomique peut être facilité s'il est effectué et palpé lors du froncement maximum des sourcils. Avant injection, il faut placer fermement le pouce ou l'index sous le rebord orbitaire afin d'éviter l'extravasation sous le rebord orbitaire. L'aiguille doit être orientée vers le haut et vers la ligne médiane lors de l'injection. Pour diminuer le risque de ptosis, il faut éviter les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure, en particulier chez les patients dotés de puissants complexes abaisseurs des sourcils (*depressor supercilii*). Les injections dans le muscle *corrugator* doivent être effectuées dans la partie centrale du muscle, à au moins 1 cm au-dessus du rebord orbitaire.

Les études cliniques ont démontré un effet optimal sur les rides glabellaires pendant une durée allant jusqu'à 4 mois après l'injection. Certains patients étaient encore répondeurs au traitement 5 mois après l'injection (voir rubrique 5.1).

Rides canthales latérales

La dose recommandée par côté est de 30 unités Speywood d'Azzalure, à répartir en 3 sites d'injection ; administrer 10 unités Speywood par voie intramusculaire au niveau de chaque site d'injection. L'injection doit être très superficielle et s'effectuer de manière latérale par rapport à la peau (selon un angle de 20 à 30°). Tous les sites d'injection doivent se situer sur le côté externe du muscle orbiculaire

des paupières et être suffisamment éloignés du rebord orbitaire (environ 1 à 2 cm), comme on le montre ci-dessus.

Les repères anatomiques sont plus faciles à identifier s'ils sont palpés et observés au cours d'un sourire maximal.

Il faut s'assurer de ne pas réaliser l'injection dans les muscles *zygomaticus major/minor* afin d'éviter l'apparition d'une bouche tombante d'un côté et d'un sourire asymétrique.

Information générale

En cas d'échec thérapeutique ou de diminution de l'effet après des injections répétées, il convient d'envisager d'autres méthodes thérapeutiques. En cas d'échec du traitement après la première séance, il y a lieu :

- d'analyser les causes de l'échec: sélection inappropriée des muscles injectés, technique d'injection incorrecte, formation d'anticorps neutralisant la toxine ;
- de réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A.

L'efficacité et la sécurité d'injections répétées d'Azzalure ont été évaluées pour une durée allant jusqu'à 24 mois et jusqu'à la répétition de 8 cycles de traitement en cas de rides glabellaires, et pour une durée allant jusqu'à 12 mois et jusqu'à la répétition de 5 cycles de traitement en cas de rides canthales latérales.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Présence d'infection au niveau des sites d'injection proposés.
- Présence de myasthénie grave, de syndrome de Lambert Eaton ou de sclérose latérale amyotrophique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il faut s'assurer de ne pas réaliser l'injection dans une veine.

Troubles neuromusculaires pré-existants

Azzalure doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque ou des signes cliniques de déficit marqué de la transmission neuromusculaire. Ces patients peuvent avoir une sensibilité accrue à ce type de produits, comme Azzalure, susceptible de provoquer une faiblesse musculaire excessive.

L'injection d'Azzalure n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de dysphagie ou de pneumopathie d'inhalation.

Diffusion locale et à distance de l'effet de la toxine

Des effets indésirables, pouvant être liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection, ont été très rarement rapportés après traitement par la toxine botulinique. Les patients traités à doses thérapeutiques peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive.

Troubles de la déglutition et troubles respiratoires sont graves et peuvent être fatals.

Les patients et leur entourage doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de troubles de la déglutition, de l'élocution ou de troubles respiratoires.

Il ne faut jamais dépasser la dose et la fréquence d'administration recommandées pour Azzalure.

Avant toute injection d'Azzalure, il est essentiel d'étudier l'anatomie faciale du patient. Une asymétrie faciale, un ptosis, une dermatochalasie excessive, des cicatrices et des modifications anatomiques résultant d'interventions chirurgicales antérieures doivent être prises en considération.

La prudence s'impose lorsque Azzalure est utilisé en présence d'une inflammation au(x) site(s) d'injection proposé(s) ou lorsque le muscle cible présente une atrophie ou une faiblesse excessive.

Comme pour toute injection intramusculaire, le traitement par Azzalure est déconseillé chez les patients présentant un temps de saignement prolongé.

Des yeux secs ont été signalés lors de l'utilisation d'Azzalure dans le traitement des rides glabellaires et des rides canthales latérale (voir rubrique 4.8). Une réduction de la production des larmes, une réduction du clignotement avec les yeux et des conditions de la cornée peuvent se produire avec l'utilisation des toxines botuliniques, y inclus l'Azzalure.

Formation d'anticorps

Les injections à intervalles trop rapprochés ou à doses trop élevées peuvent augmenter le risque de formation d'anticorps neutralisant la toxine botulinique. Au plan clinique, la formation d'anticorps neutralisants est susceptible de diminuer l'efficacité des traitements ultérieurs.

Les unités Speywood d'Alluzience ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique. Les doses recommandées en unités Speywood sont différentes de celles des autres préparations à base de toxine botulinique.

Il est impératif qu'Azzalure ne soit utilisé que pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une seule séance. L'excédent de produit non utilisé doit être éliminé conformément aux instructions de la rubrique 6.6. Des précautions particulières doivent être prises pour la préparation et l'administration du produit, ainsi que pour l'inactivation et l'élimination de la solution reconstituée non utilisée (voir rubrique 6.6).

Traçabilité

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

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

L'administration concomitante d'Azzalure et d'aminoglycosides ou d'autres agents interférant sur la transmission neuromusculaire (comme par exemple, les agents curarisants) ne doit être effectuée qu'avec prudence car l'effet de la toxine botulinique de type A peut être potentialisé.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune autre interaction cliniquement significative n'a été rapportée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Azzalure ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la toxine botulinique de type A chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à fortes doses (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage d'Azzalure dans le lait maternel. L'utilisation d'Azzalure est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet d'Azzalure sur la fertilité. Au cours d'études réalisées chez l'animal, aucun élément n'a indiqué un effet direct d'Azzalure sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Azzalure a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Il existe un risque potentiel de faiblesse musculaire localisée, de troubles visuels ou d'asthénie liés à l'utilisation de ce médicament, susceptible d'altérer temporairement la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Environ 3 800 patients ont été exposés à Azzalure au cours de différentes études cliniques.

Selon des études cliniques contrôlées par placebo, la fréquence des effets indésirables observés après la première injection d'Azzalure était de 22,3 % au cours du traitement de rides glabellaires (16,6 % pour le placebo) et de 6,2 % au cours du traitement de rides canthales latérales (2,9 % pour le placebo). La plupart de ces effets indésirables étaient réversibles et de sévérité légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées et les réactions au site d'injection au cours du traitement de rides glabellaires, et les céphalées, les réactions au site d'injection et un œdème palpébral au cours du traitement de rides canthales latérales. En général, les réactions liées au traitement/à la technique d'injection survenaient durant la première semaine suivant l'injection et étaient transitoires. L'incidence des réactions liées au traitement/à la technique d'injection diminuait avec la répétition des cycles. Les effets indésirables peuvent être liés à la substance active, à la procédure d'injection ou à une combinaison de ces deux éléments.

Le profil de sécurité d'Azzalure pour le traitement concomitant des rides glabellaires et des rides canthales latérales a été évalué au cours de la phase réalisée en ouvert de l'étude de phase III ; la nature et la fréquence des effets indésirables étaient comparables à celles des effets indésirables observés lorsque les patients étaient traités pour les indications individuelles.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour les rides glabellaires :

Affections du système nerveux	<u>Très fréquent</u> Céphalées <u>Fréquent</u> Parésie faciale temporaire (due à une parésie temporaire des muscles faciaux proximale par rapport à des sites d'injection, surtout parésie au niveau des sourcils) <u>Peu fréquent</u> Sensations vertigineuses
Affections oculaires	<u>Fréquent</u> Asthénopie, ptôse palpébrale, œdème des paupières, larmoiement augmenté, sécheresse oculaire, fasciculation musculaire (contraction involontaire des muscles autour des yeux) <u>Peu fréquent</u> Déficience visuelle, vision trouble, diplopie <u>Rare</u> Troubles des mouvements oculaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Peu fréquent</u> Prurit, rash <u>Rare</u>

	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquent</u> Réactions au site d'injection (par exemple, érythème, oedèmes, irritation, rash, prurit, paresthésies, douleur, gêne, picotements et hématomes)
Affections du système immunitaire	<u>Peu fréquent</u> Hypersensibilité

Pour les rides canthales latérales :

Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> Céphalées Parésie faciale temporaire (parésie temporaire des muscles faciaux proximale par rapport à des sites d'injection)
Affections oculaires	<u>Fréquent</u> Œdème des paupières Ptôse palpébrale <u>Peu fréquent</u> Sécheresse oculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Fréquent</u> Réactions au site d'injection (par exemple, hématomes, prurit et œdème)

Des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été très rarement rapportés après traitement par la toxine botulinique (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation avec des conséquences fatales dans certains cas (voir section 4.4)).

Expériences post-commercialisation

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, épuisement, état grippal	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Hypoesthésie	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Atrophie musculaire	Fréquence indéterminée

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 :

Belgique

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration de doses excessives de toxine botulinique est susceptible de produire une faiblesse neuromusculaire associée à divers symptômes. Si le surdosage induit une paralysie des muscles respiratoires, des mesures de réanimation respiratoire peuvent s'avérer nécessaires. En cas de surdosage, une surveillance médicale du patient doit être instaurée pour rechercher d'éventuels symptômes de faiblesse musculaire excessive ou de paralysie musculaire. Un traitement symptomatique sera mis en oeuvre si nécessaire.

Les symptômes de surdosage ne se manifestent pas obligatoirement juste après l'injection.

Une hospitalisation doit être envisagée chez les patients présentant des symptômes d'intoxication à la toxine botulinique de type A (par exemple association d'une faiblesse musculaire à une ptose, une diplopie, des troubles de la déglutition et du langage ou une parésie des muscles respiratoires).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres myorelaxants à action périphérique.
Code ATC : M03AX01

Le principal effet pharmacodynamique de la toxine botulinique de type A est lié à la dénervation chimique du muscle traité, conduisant à une diminution mesurable du potentiel d'action musculaire provoquant une diminution localisée, voire une paralysie, de l'activité musculaire.

La toxine botulinique de type A est un myorelaxant qui affaiblit l'activité des muscles temporairement. Après injection, la toxine botulinique de type A bloque le transport de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire, située entre l'extrémité du nerf et la fibre musculaire. Le mécanisme d'action de la toxine botulinique de type A comprend quatre étapes principales, qui doivent tous fonctionner correctement afin de générer de l'activité. L'action conduit à l'arrêt de la contraction musculaire des muscles visés. L'effet est maintenu sur une longue période jusqu'à la jonction a été rétablie et l'activité musculaire se reprend.

Données cliniques

Pendant la phase de développement clinique d'Azzalure, plus de 4500 patients ont été inclus dans différents essais cliniques et environ 3800 patient ont été exposés à Azzalure.

Rides glabellaires

Dans ces études, 2032 patients présentant des rides glabellaires modérées à sévères ont été traités à la dose recommandée de 50 unités Speywood, dont 305 au cours de deux études pivotales de phase III en double aveugle versus placebo, et 1200 au cours d'une étude de phase III à long terme en ouvert, à doses répétées. Les autres patients ont été traités dans le cadre d'études de recherche de dose ou d'études supportives.

Le délai médian d'apparition de la réponse a été de 2 à 3 jours après le traitement, l'effet maximum étant observé au 30^{ème} jour. Dans les deux études pivotales de phase III contrôlées versus placebo, les injections d'Azzalure ont significativement diminué la sévérité des rides glabellaires pendant une durée allant jusqu'à 4 mois. L'effet était encore significatif au bout de 5 mois dans une de ces deux études pivotales.

Trente jours après l'injection, l'évaluation des investigateurs a montré que 90 % (273/305) des patients avaient répondu au traitement (c'est-à-dire rides glabellaires absentes ou peu marquées lors du

froncement maximum des sourcils), contre 3 % (4/153) des patients sous placebo. Cinq mois après l'injection, 17 % (32/190) des patients traités par Azzalure étaient toujours répondeurs au traitement versus 1 % (1/92) sous placebo dans l'étude concernée. L'auto-évaluation des patients, 30 jours après le traitement à froncement maximum des sourcils, a montré un taux de réponse de 82 % (251/305) avec Azzalure et de 6 % (9/153) avec le placebo.

La proportion de patients présentant une amélioration de deux grades, selon l'évaluation des investigateurs à froncement maximum des sourcils, a été de 77 % (79/103) dans la seule étude pivotale de phase III ayant évalué ce critère.

Un sous-groupe de 177 patients présentait des rides glabellaires modérées ou sévères au repos avant le traitement. L'évaluation de cette population par les investigateurs, 30 jours après le traitement, a montré que 71 % (125/177) des patients avec Azzalure étaient considérés comme répondeurs au traitement, versus 10 % (8/78) sous placebo.

L'étude à long terme, en ouvert à doses répétées, a montré que le délai médian d'apparition de la réponse de 3 jours se maintenait lors de la répétition des cycles de traitement. Le taux de patients, à froncement maximum des sourcils, ayant répondu au traitement selon le jugement de l'investigateur 30 jours après le traitement, s'est maintenu au cours des cycles ultérieurs (taux compris entre 80 et 91 % pour les 5 cycles). Le taux de réponse au repos après administrations répétées était cohérent avec les résultats obtenus lors des études à dose unique, avec 56 à 74 % des patients traités par Azzalure considérés par l'investigateur comme étant répondeurs, 30 jours après le traitement.

Rides canthales latérales

Durant des études cliniques réalisées en double aveugle, 308 patients présentant des rides canthales latérales modérées à sévères au cours d'un sourire maximal ont été traités à la dose recommandée de 30 unités Speywood par côté. Parmi ces patients, 252 ont été traités dans le cadre d'une étude de phase III réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo et 56 patients ont été traités au cours d'une étude de phase II de détermination de dose, réalisée en double aveugle.

Pendant l'étude de phase III, les injections d'Azzalure ont permis d'obtenir une réduction significative de la sévérité des rides canthales latérales, par comparaison au placebo ($p \leq 0,001$), à 4, 8 et 12 semaines (évaluation par les investigateurs au cours d'un sourire maximal). En termes de satisfaction des sujets concernant l'apparence de leurs rides canthales latérales, il existait une différence statistiquement significative entre Azzalure et le placebo ($p \leq 0,010$) en faveur d'Azzalure, à 4, 8, 12 et 16 semaines.

Le critère d'évaluation primaire d'efficacité était le résultat obtenu à 4 semaines après l'injection : l'évaluation par les investigateurs a révélé que 47,2 % (119/252) des patients avaient répondu au traitement (et ne présentaient aucune patte d'oie ou de légères rides canthales latérales au cours d'un sourire maximal), par comparaison à 7,2 % (6/83) des patients sous placebo.

Au cours d'une analyse post hoc, au même point temporel, soit 4 semaines après l'injection, 75 % (189/252) des patients traités par Azzalure présentaient au moins 1 grade d'amélioration au cours d'un sourire maximal, par comparaison à seulement 19 % (16/83) des sujets sous placebo.

Au total, 315 sujets ont été inclus dans la phase d'extension réalisée en ouvert de l'étude de phase III, durant laquelle ils ont pu bénéficier d'un traitement concomitant des rides canthales latérales et des rides glabellaires.

Les patients traités par Azzalure pendant les phases réalisées en double aveugle et en ouvert de l'étude de phase III ont reçu un nombre médian de 3 traitements pour des rides canthales latérales. L'intervalle médian entre les injections pour le traitement des rides canthales latérales, qui était principalement déterminé par le type de protocole, était compris entre 85 et 108 jours. Les résultats ont révélé que l'efficacité se maintenait en cas de traitements répétés sur une période d'un an.

Les taux de satisfaction des patients à 4, 16 et 52 semaines après le premier traitement par Azzalure ont révélé que 165/252 sujets (65,5 %) étaient très satisfaits ou satisfaits de l'apparence de leurs rides canthales latérales.

À 16 semaines, 4 semaines après un second traitement par Azzalure pour les patients randomisés dans la partie A ou après le premier traitement pour les patients randomisés pour recevoir le placebo, la proportion des patients qui étaient très satisfaits ou satisfaits était de 233/262 (89,0 %). À 52 semaines,

lorsque les sujets pouvaient avoir reçu jusqu'à cinq cycles de traitement par Azzalure, avec le dernier traitement reçu à 48 semaines, la proportion des sujets très satisfaits/satisfaits était de 255/288 (84,7 %). Après des traitements répétés avec Azzalure sur une période d'un an, aucun des patients a testé positif sur des anticorps neutralisant la toxine

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'est pas attendu qu'Azzalure soit présent dans le sang périphérique à des concentrations mesurables après injection IM à la dose recommandée. Par conséquent, aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur Azzalure.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de reproduction chez le rat et le lapin ont montré une sévère toxicité maternelle associée à des pertes d'implantation après administration de fortes doses. Aucune toxicité embryofœtale n'a été observée chez le lapin et le rat à des doses correspondant respectivement à 60 et 100 fois la dose recommandée chez l'homme (50 unités). Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez ces espèces. Chez le rat, la diminution de la fertilité observée chez le mâle et la femelle était due à la paralysie musculaire secondaire à l'administration de fortes doses, qui interférait sur la copulation.

Dans une étude de toxicité chronique chez le rat, on n'a montré aucune toxicité systémique à des doses correspondant à 75 fois la dose recommandée chez l'homme (50 unités), réparties de façon égale entre les muscles fessiers droit et gauche.

Les études de toxicité aiguë, de toxicité chronique et de tolérance locale au site d'injection n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables locaux ou systémiques inattendus après administration de doses pertinentes en clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution d'albumine humaine à 200 g/l
Lactose monohydraté

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

2 ans.

Solution reconstituée :

La stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2-8°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si le méthode de la reconstitution empêche les risques de contamination microbienne.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, le temps et les conditions de conservation à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

125 unités Speywood sous forme de poudre dans un flacon (verre de type I), fermé par un bouchon (halobutyle) et une capsule de scellement (aluminium).

Tailles de conditionnement : 1 ou 2 flacon(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions d'utilisation, de manipulation et d'élimination doivent être strictement respectées.

La reconstitution doit être réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques, notamment concernant les conditions d'asepsie.

Azzalure doit être reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables. Conformément au tableau de dilution ci-dessous, la quantité requise de solution de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml) pour injection doit être soutirée dans une seringue afin d'obtenir une solution reconstituée limpide et incolore à la concentration suivante :

Quantité de solvant (solution de chlorure de sodium à 0,9%) ajoutée à un flacon de 125 U	Dose résultante
0,63 ml	10 U par 0,05 ml
1,25 ml	10 U par 0,1 ml

Pour mesurer précisément le volume à utiliser pour la reconstitution (0,63 ml ou 1,25 ml), il convient d'utiliser des seringues, qui comportent des graduations de 0,1 ml et 0,01 ml.

RECOMMANDATIONS POUR L'ÉLIMINATION DU MATÉRIEL CONTAMINÉ

Immédiatement après utilisation, la solution reconstituée d'Azzalure non utilisée (dans le flacon et/ou la seringue) doit être inactivée, avant élimination, en ajoutant 2 ml d'une solution diluée d'hypochlorite de sodium à 0,55 ou 1 % (solution de Dakin).

Les flacons, seringues et matériels utilisés ne doivent pas être vidés et doivent être placés dans des récipients adaptés, pour être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur.

RECOMMANDATIONS EN CAS D'INCIDENT LORS DE LA MANIPULATION DE LA TOXINE BOTULINIQUE

- Toute projection doit être essuyée : avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) en cas de produit lyophilisé, ou bien avec un matériel absorbant sec en cas de produit reconstitué.
- Les surfaces contaminées seront nettoyées avec un matériel absorbant, imbibé d'hypochlorite de sodium (eau de Javel), puis séchées.
- En cas de bris de flacon, procéder comme indiqué ci-dessus, ramasser soigneusement les particules de verre et essuyer le produit, en évitant les coupures cutanées.
- En cas de contact avec la peau, laver la zone touchée avec une solution d'hypochlorite de sodium (eau de javel) puis rincer abondamment avec de l'eau.
- En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau ou avec une solution ophtalmique de lavage oculaire.

- En cas de contact du produit avec une blessure, une coupure ou une piqûre, rincer abondamment avec de l'eau et prendre les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée.

Ces instructions d'utilisation, de manipulation et d'élimination doivent être strictement respectées.

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

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Paris
France

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

Belgique : BE337653
Luxembourg : 2009080004
1*1 flacon : 0519755
1*2 flacons : 0519769

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

Date de première autorisation : 28 janvier 2009
Date de dernier renouvellement : 22 mai 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2025