

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NeuroBloc 5 000 U/ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 5 000 U de Toxine Botulinique de Type B.
Chaque flacon de 0,5 ml contient 2 500 U de Toxine Botulinique de Type B.
Chaque flacon de 1,0 ml contient 5 000 U de Toxine Botulinique de Type B.
Chaque flacon de 2,0 ml contient 10 000 U de Toxine Botulinique de Type B.
Produit dans les cellules de *Clostridium botulinum* de sérotype B (souche du haricot).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution transparente, incolore à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NeuroBloc est indiqué dans le traitement de la dystonie cervicale (torticolis) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

NeuroBloc doit être administré uniquement par un médecin ayant une bonne connaissance et l'expérience du traitement de la dystonie cervicale et de l'utilisation des toxines botuliniques.

Réservé à l'usage hospitalier.

Posologie

La dose initiale est de 10 000 U et doit être répartie entre les deux à quatre muscles les plus touchés. Les données issues des études cliniques indiquent que l'efficacité est dose-dépendante, mais ces essais non prévus pour une telle comparaison, n'ont pas montré de différence significative entre 5 000 U et 10 000 U. Par conséquent, une dose initiale de 5 000 U peut également être envisagée, mais une dose de 10 000 U pourrait accroître la probabilité d'un bénéfice clinique.

Les injections doivent être renouvelées de façon à maintenir un bon fonctionnement musculaire et à minimiser la douleur. Dans les études cliniques au long cours, la fréquence moyenne des administrations était d'une séance toutes les 12 semaines environ, avec toutefois des variations possibles d'un sujet à l'autre. Pour un certain pourcentage de patients, une amélioration importante par rapport à l'état initial persistait pendant 16 semaines ou plus. La fréquence des administrations doit donc être adaptée en fonction de l'évaluation clinique/la réponse de chaque patient.

Pour les patients présentant une masse musculaire réduite, la dose doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient.

L'activité de ce médicament est exprimée en unités NeuroBloc 5 000 U/ml. Ces unités ne sont pas interchangeables avec celles utilisées pour exprimer l'activité des autres préparations à base de toxine botulinique (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Cependant, les caractéristiques pharmacologiques n'indiquent aucune nécessité d'adaptation de la dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NeuroBloc chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

NeuroBloc doit être administré uniquement par injection intramusculaire. Il convient de s'assurer qu'il n'est pas injecté dans un vaisseau sanguin.

La dose initiale de 10 000 U doit être répartie entre les deux à quatre muscles les plus touchés.

Pour permettre la répartition de la dose totale entre plusieurs injections, NeuroBloc peut être dilué dans une solution pour préparation injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ; la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

NeuroBloc est contre-indiqué chez les personnes présentant une maladie neuromusculaire connue (ex. : sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie périphérique) ou une maladie de la jonction neuromusculaire connue (ex. : myasthénie ou syndrome de Lambert-Eaton).

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

NeuroBloc ne doit être employé qu'en administration intramusculaire.

La sécurité de NeuroBloc utilisée en dehors de l'indication autorisée n'a pas été établie. Cette mise en garde s'applique à l'utilisation chez l'enfant et dans des indications autres que la dystonie cervicale. Les risques, incluant un risque de décès, peuvent être supérieurs aux bénéfices potentiels.

Séroconversion

Comme avec beaucoup de protéines biologiques ou issues des biotechnologies et utilisées comme agents thérapeutiques, chez certains patients les administrations répétées de NeuroBloc peuvent être associées à la production d'anticorps neutralisants contre la Toxine Botulinique de Type B. Les données d'immunogénicité provenant de trois études cliniques de longue durée indiquent qu'environ un tiers des patients fabriquent des anticorps, objectivés par le test de séroneutralisation chez la souris, et fonction de la durée de l'exposition (voir rubrique 5.1).

Une investigation des conséquences de la séroconversion a montré que la présence des anticorps n'était pas synonyme de perte de réponse clinique et n'avait pas d'impact sur le profil de tolérance global. Cependant, la pertinence clinique de la présence des anticorps détectés par le test de séroneutralisation chez la souris n'a pas été établie.

Faire preuve de prudence chez les patients avec des troubles hémorragiques ou recevant un traitement anticoagulant.

Diffusion de l'effet de la toxine

Des effets neuromusculaires associés à la propagation de la toxine, à distance du point d'administration, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Ces effets sont notamment une dysphagie et des difficultés respiratoires.

Troubles neuromusculaires préexistants

Les patients traités avec des doses thérapeutiques risquent de ressentir une faiblesse musculaire exagérée. Les patients présentant des troubles neuromusculaires peuvent être exposés à un risque accru d'effets cliniquement significatifs dont une dysphagie sévère et une atteinte respiratoire à partir des doses habituelles de NeuroBloc (voir rubrique 4.3).

Il y a eu des rapports spontanés de dysphagie, de pneumonie par aspiration et/ou de maladie respiratoire fatale, après le traitement par la toxine botulinique de type A/B.

Les enfants (utilisation hors AMM) et les patients présentant des troubles neuromusculaires sous-jacents, y compris des troubles de la déglutition, sont exposés à un risque accru de ces effets indésirables. Chez les patients présentant des troubles neuromusculaires ou des antécédents de dysphagie et d'aspiration pulmonaire, les toxines botuliniques ne doivent être utilisées que dans un cadre expérimental et sous surveillance médicale stricte.

Après un traitement par NeuroBloc, il est conseillé à tous les patients et aidants de consulter un médecin en cas de difficultés à respirer, d'étouffement ou de dysphagie récente ou aggravée.

Des cas de dysphagie ont été rapportés après l'injection en des points autres que la musculature cervicale.

Absence d'interchangeabilité entre les médicaments à base de toxine botulinique

La dose initiale de 10 000 U (ou 5 000 U) s'applique uniquement à NeuroBloc (Toxine Botulinique de Type B). Ces unités sont spécifiques de NeuroBloc et ne s'appliquent pas aux préparations de Toxine Botulinique de Type A. Les recommandations de dose unitaire pour la Toxine Botulinique de Type A sont sensiblement inférieures à celles de NeuroBloc ; l'administration de Toxine Botulinique de Type A à la dose unitaire recommandée pour NeuroBloc peut entraîner une toxicité systémique et des suites cliniques mettant en jeu le pronostic vital.

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

L'effet produit par l'administration concomitante de différents sérotypes de neurotoxines botuliniques est inconnu. Cependant, lors des études cliniques, NeuroBloc a été administré 16 semaines après l'injection d'une Toxine Botulinique de Type A.

L'administration concomitante de NeuroBloc et d'aminosides ou d'agents interférant avec la transmission neuromusculaire (ex. : composés curarisants) doit être envisagée avec prudence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études animales de reproduction ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation et le développement embryonnaire ou fœtal. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. NeuroBloc ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec la Toxine Botulinique de Type B (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si la Toxine Botulinique de Type B est excrétée dans le lait maternel. L'élimination de la Toxine Botulinique de Type B dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision doit être prise soit d'interrompre/de poursuivre l'allaitement ou le traitement avec NeuroBloc en

prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée et on ignore si NeuroBloc peut altérer la capacité de reproduction.

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

Les effets de NeuroBloc sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. NeuroBloc peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en cas d'effet indésirable tel que faiblesse musculaire et troubles oculaires (vision trouble, blépharoptose).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec un traitement par NeuroBloc ont été sécheresse buccale, dysphagie, dyspepsie et douleur au point d'injection.

Des effets indésirables associés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration ont été rapportés : faiblesse musculaire, dysphagie, dyspnée, pneumonie par aspiration pouvant être fatale dans certains cas (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables observés dans l'ensemble des études cliniques sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et selon un ordre décroissant de fréquence, laquelle est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	sécheresse buccale, céphalées	torticolis (aggravation par rapport à l'état initial), dysgueusie
Affections oculaires		vision trouble
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dysphonie
Affections gastro-intestinales	dysphagie	dyspepsie
Affections musculo-squelettiques et systémiques		myasthénie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	douleur au point d'injection	douleur cervicale syndrome pseudo-grippal

Comme pour la Toxine Botulinique de Type A, des stimulations électrophysiologiques sans faiblesse musculaire ni autre anomalie électrophysiologique associées peuvent se produire dans certains muscles distants.

Expérience après la mise sur le marché

Des effets indésirables associés à la diffusion de la toxine à distance du point d'administration ont été rapportés : faiblesse musculaire exagérée, dysphagie, dyspnée, pneumonie par aspiration pouvant être fatale dans certains cas (voir rubrique 4.4).

Les effets suivants ont également été rapportés durant l'utilisation après la mise sur le marché : troubles de l'accommodation, sécheresse oculaire, ptose, vomissements, constipation, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, œdème de Quincke, rash, urticaire et prurit.

Les rapports disponibles indiquent que le médicament a été utilisé dans la population pédiatrique. Les cas sont plus susceptibles d'être graves chez les enfants (40 %) que chez les adultes et les sujets âgés (12 %), peut-être en raison de l'utilisation d'une dose trop élevée pour l'enfant (voir rubrique 4.9).

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage (certains accompagnés de signes de toxicité systémique) ont été rapportés. En cas de surdosage, une prise en charge médicale globale doit être mise en place. Des doses allant jusqu'à 15 000 U ont entraîné peu fréquemment une toxicité systémique cliniquement significative chez l'adulte. Si un cas de botulisme est cliniquement suspecté, l'hospitalisation peut s'avérer nécessaire afin de contrôler la fonction respiratoire (début de défaillance respiratoire).

En cas de surdosage ou d'injection dans un muscle compensant normalement la dystonie cervicale, il est concevable que la dystonie s'aggrave. Comme pour les autres toxines botuliniques, une guérison spontanée interviendra après un certain temps.

Utilisation dans la population pédiatrique (hors AMM) : chez l'enfant, une toxicité systémique cliniquement significative est survenue à des doses recommandées pour le traitement chez l'adulte. Le risque de diffusion de l'effet est plus élevé que chez l'adulte et l'effet est plus souvent sévère, ce qui peut être dû aux doses élevées généralement utilisées dans cette population.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : myorelaxant d'action périphérique, code ATC : M03AX 01

Mécanisme d'action

NeuroBloc est un agent bloquant neuromusculaire. Le mécanisme d'action de NeuroBloc pour bloquer la conduction neuromusculaire comporte trois étapes :

1. Fixation extracellulaire de la toxine sur des récepteurs spécifiques situés sur les terminaisons de nerfs moteurs.
2. Internalisation et libération de la toxine dans le cytosol des terminaisons nerveuses.
3. Inhibition de la libération d'acétylcholine provenant des terminaisons nerveuses à la jonction neuromusculaire.

Injecté directement dans le muscle, NeuroBloc entraîne une paralysie locale qui disparaît progressivement. Le mécanisme entraînant la disparition progressive de la paralysie musculaire reste inconnu, mais il pourrait être lié au cycle de reconstitution intraneuronale de la protéine affectée et/ou au bourgeonnement de la terminaison nerveuse.

Efficacité et sécurité cliniques

Une série d'études cliniques a été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de NeuroBloc dans le traitement de la dystonie cervicale. Ces études ont démontré l'efficacité de NeuroBloc aussi bien chez les patients ayant déjà reçu de la Toxine Botulinique de Type A (y compris ceux qui étaient considérés comme résistants cliniquement à la Toxine Botulinique de Type A) que chez ceux qui n'en avaient jamais reçu.

Deux études randomisées de phase III, multicentriques, en double aveugle et contrôlées contre placebo ont été réalisées chez des patients présentant une dystonie cervicale. Ces deux études ont inclus des patients adultes (≥ 18 ans) ayant reçu précédemment une Toxine Botulinique de Type A. Dans la première étude, les patients étaient cliniquement résistants à la toxine de type A (A-non répondeurs), ceci étant confirmé par un test Frontalis Type A. Dans la seconde étude, les patients continuaient à

répondre à la toxine de type A (A-répondeurs). Dans la première étude, les patients résistants au type A (A-non répondeurs) recevaient après randomisation, soit un placebo, soit 10 000 U de NeuroBloc. Dans la seconde, les patients répondant à la toxine de type A (A-répondeurs) recevaient après randomisation soit un placebo, soit 5 000 U ou 10 000 U de toxine. Le médicament étudié était injecté en une seule occasion dans 2 à 4 des muscles suivants : muscle splénius de la tête, muscle sterno-cléido-mastoïdien, muscle élévateur de la scapula, muscle trapèze, muscle semi-épineux de la tête et muscle scalène. La dose totale a été répartie entre les muscles sélectionnés, et pour un même muscle en 1 à 5 sites d'injection. Soixante-dix sept sujets ont été enrôlés dans la première étude et 109 sujets dans la seconde. Les évaluations des patients se sont poursuivies sur 16 semaines après injection.

La principale variable d'efficacité pour les deux études était le score total TWSTRS (éventail des scores possibles : 0-87) à la Semaine 4. Les critères secondaires incluaient les échelles VAS (Visual Analogue Scales) pour l'évaluation globale d'amélioration par le patient et par le médecin, entre la visite initiale et la Semaine 4. Sur ces échelles, des scores de 50 n'indiquent aucune évolution, 0 une forte dégradation et 100 une forte amélioration. Les résultats des comparaisons des variables d'efficacité principale et secondaires sont résumés dans le Tableau 1. L'analyse des sous-échelles TWSTRS a révélé des effets significatifs sur la sévérité de la dystonie cervicale, ainsi que sur la douleur et l'invalidité qui lui sont associées.

Tableau 1 Résultats d'efficacité des études de phase III avec NeuroBloc					
Évaluations	ÉTUDE 1 (Patients A-Non répondeurs)		ÉTUDE 2 (Patients A-Répondeurs)		
	Placebo	10 000 U	Placebo	5 000 U	10 000 U
	n = 38	n = 39	n = 36	n = 36	n = 37
TWSTRS Total					
Moyenne -Visite initiale	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Moyenne Semaine 4	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Différence	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
Valeur de p*		0,0001		0,0115	0,0004
Évaluation globale par le patient					
Moyenne Semaine 4	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
Valeur de p*		0,0001		0,0010	0,0001
Évaluation globale par le médecin					
Moyenne Semaine 4	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
Valeur de p*		0,0001		0,0011	0,0038

* Analyse de covariance, tests bilatéraux, $\alpha = 0,05$

Une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a été conduite afin de comparer l'efficacité de NeuroBloc (10 000 U) à celle de la Toxine Botulinique de type A (150 U) chez les patients atteints de dystonie cervicale n'ayant jamais reçu de produit à base de toxine botulinique. Le critère principal d'efficacité était le score total TWSTRS et les critères secondaires d'efficacité comprenaient la mesure, par le patient et par l'investigateur, du changement sur une échelle VAS, 4, 8 et 12 semaines après le traitement. L'étude a rempli les critères prédéfinis de non infériorité de NeuroBloc par rapport à la Toxine Botulinique de Type A, en termes de score TWSTRS total moyen 4 semaines après les première et deuxième séances de traitement et en termes de durée de l'effet.

La non-infériorité de NeuroBloc par rapport à la Toxine Botulinique de Type A est en outre étayée par une analyse des patients répondeurs qui a montré qu'un pourcentage identique de patients présentait une amélioration du score TWSTRS à la Semaine 4 de la Session 1 (86 % pour NeuroBloc et 85 % pour Botox). Un pourcentage comparable de sujets présentait à la Semaine 4 de la Session 1 une diminution d'au moins 20 % de leur score TWSTRS par rapport à valeur initiale (51 % pour NeuroBloc et 47 % pour Botox).

D'autres études cliniques et un suivi en ouvert ont montré que des sujets peuvent continuer à répondre à NeuroBloc sur des périodes prolongées, quelques sujets ayant reçu plus de 14 sessions de traitement sur une période de plus de 3,5 ans. Outre une amélioration fonctionnelle démontrée par une diminution du score total TSTRS, le traitement par NeuroBloc a été associé à une diminution significative des scores VAS de douleur et TWSTRS de douleur à chaque session de traitement aux semaines 4, 8 et 12, par rapport aux valeurs initiales. Dans ces études, la fréquence moyenne des administrations était d'une séance toutes les 12 semaines environ.

L'immunogénicité de NeuroBloc a été évaluée lors de deux études cliniques et d'une étude d'extension en ouvert. Dans ces études, la présence d'anticorps a été recherchée à l'aide du test de séroneutralisation chez la souris.

Les données d'immunogénicité provenant de trois études cliniques de longue durée indiquent qu'environ un tiers des patients fabriquent des anticorps, objectivés par le test de séroneutralisation chez la souris, et fonction de la durée de l'exposition. Ces études ont notamment montré un taux de séroconversion de 19 à 25 % dans les 18 mois suivant l'instauration du traitement, pour atteindre 33 à 44 % environ après un traitement pouvant durer jusqu'à 45 mois. Une investigation des conséquences de la séroconversion a montré que la présence des anticorps n'était pas synonyme de perte de réponse clinique et n'avait pas d'impact sur le profil de tolérance global. Cependant, la pertinence clinique de la présence des anticorps, détectés par le test de séroneutralisation chez la souris n'a pas été établie.

Le délai d'apparition et le taux de séroconversion ont été comparables entre les patients ayant déjà été exposés à la toxine de Type A et ceux qui ne l'avaient pas été et entre les patients résistants à la toxine de Type A et les patients A-répondeurs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intramusculaire, NeuroBloc produit une faiblesse musculaire localisée par énervation chimique. Après une injection intramusculaire de NeuroBloc, des effets indésirables graves, dus peut-être aux effets systémiques de la Toxine Botulinique de type B, ont été observés dans 12 % des cas de réaction indésirable rapportés au cours de la période post-marketing (y compris les effets indésirables suivants : sécheresse buccale, dysphagie, vision trouble). Toutefois, aucune étude pharmacocinétique ou d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études pharmacologiques à dose unique conduites chez le macaque cynomolgus n'ont mis en évidence aucun effet autre que la paralysie dose-dépendante attendue des muscles intéressés, ainsi qu'une certaine diffusion de la toxine à hautes doses produisant des effets similaires dans les muscles de voisinage non injectés.

Des études de toxicologie intramusculaire à dose unique ont été conduites chez le macaque cynomolgus. Il a été démontré que la Dose Systémique sans Effet Observable (DSEO) se situait aux environs de 960 U/kg. La dose létale a été évaluée à 2 400 U/kg.

En raison de la nature du produit, aucune étude chez l'animal n'a été réalisée afin d'établir les effets cancérigènes de NeuroBloc. Aucun test standard visant à étudier la mutagénicité de NeuroBloc n'a été réalisé.

L'étude du développement embryonnaire chez le rat et le lapin n'a mis en évidence aucune malformation fœtale, ni aucune altération de la fertilité. Au cours de ces études, la Dose Sans Effet Nocif Observé (DSENO) chez le rat a été de 1 000 U/kg/jour pour les effets observés chez la mère et de 3 000 U/kg/jour pour les effets chez le fœtus. Chez le lapin, la DSENO a été de 0,1 U/kg/jour pour les effets observés chez la mère et de 0,3 U/kg/jour pour ceux observés chez le fœtus. Lors des études de fertilité, la DSENO a été de 300 U/kg/jour pour la toxicité générale, à la fois chez les mâles et les femelles, et de 1 000 U/kg/jour en termes de fertilité et de performances reproductives.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Succinate de disodium
Chlorure de sodium
Albumine humaine sérique
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

5 ans, dans l'emballage destiné à la vente.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement (voir rubrique 4.2 et rubrique 6.6).

D'un point de vue de sécurité microbiologique, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions empêchant le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être sorti du réfrigérateur pour une période unique maximale de 3 mois, à une température ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur. À l'issue de cette période, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être éliminé.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml, 1,0 ml ou 2,0 ml de solution en flacon en verre de type I de 3,5 ml, avec bouchon siliconé en caoutchouc butyle recouvert d'un opercule en aluminium serti.

Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

NeuroBloc est fourni en flacons à usage unique.

Le médicament est prêt à l'emploi et aucune reconstitution n'est nécessaire. Ne pas agiter.

Pour permettre la répartition de la dose totale entre plusieurs injections, NeuroBloc peut être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (voir rubrique 4.2). Ces dilutions avec du chlorure de sodium doivent être faites dans une seringue en prélevant la quantité désirée de NeuroBloc dans la seringue dans un premier temps, puis en ajoutant le chlorure de sodium dans la seringue. Dans les expérimentations non cliniques, la solution de NeuroBloc a été diluée

jusqu'à 6 fois sans entraîner de modification de l'activité. Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement car la formulation ne contient pas de conservateur.

Toute solution non utilisée, tout flacon périmé de NeuroBloc et tout le matériel utilisé pour l'administration du médicament doivent être éliminés avec soin comme déchets médicaux à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur. Les flacons doivent être vérifiés visuellement avant utilisation. Si la solution de NeuroBloc n'est pas transparente et incolore à jaune clair, ou si le flacon semble endommagé, le produit ne doit pas être utilisé et doit être éliminé comme déchet médical à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur.

En cas de renversement accidentel, décontaminer à l'aide d'une solution caustique à 10 % ou d'une solution d'hypochlorite de sodium (désinfectant ménager au chlore – 2 ml (0,5 %)/1 litre d'eau). Porter des gants imperméables et éponger le liquide à l'aide d'un absorbant approprié. Placer la toxine absorbée dans un sac pour stérilisation en autoclave, le fermer hermétiquement et le traiter comme déchet médical à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxembourg

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

EU/1/00/166/001 – 2 500 U
EU/1/00/166/002 – 5 000 U
EU/1/00/166/003 – 10 000 U

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

Date de première autorisation : 22 janvier 2001
Date de dernier renouvellement : 29 novembre 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
AmPharmapark
Dessau-Rosslau
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Royaume Uni

et

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE, flacon de 0,5 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NeuroBloc 5 000 U/ml, solution injectable
Toxine Botulinique de Type B

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

Chaque ml contient 5 000 U de Toxine Botulinique de Type B.
Un flacon de 0,5 ml contient 2 500 U de Toxine Botulinique de Type B.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Succinate de disodium, chlorure de sodium, solution d'albumine humaine sérique, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

L'activité de NeuroBloc est de 5 000 U/ml. Les unités sont exprimées en unités de type B, qui ne sont pas interchangeables avec les unités utilisées pour exprimer l'activité des autres préparations à base de toxine botulinique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après dilution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être sorti du réfrigérateur pour une période unique maximale de 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur. À l'issue de cette période, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être éliminé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Lire la notice pour les précautions particulières de manipulation, de conservation en cours d'utilisation et d'élimination.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxembourg

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

EU/1/00/166/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

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

ÉTIQUETTE DU FLACON, flacon de 0,5 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeuroBloc 5 000 U/ml, solution injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 500 U

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE, flacon de 1,0 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NeuroBloc 5 000 U/ml, solution injectable
Toxine Botulinique de Type B

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

Chaque ml contient 5 000 U de Toxine Botulinique de Type B.
Un flacon de 1 ml contient 5 000 U de Toxine Botulinique de Type B.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Succinate de disodium, chlorure de sodium, solution d'albumine humaine sérique, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

L'activité de NeuroBloc est de 5 000 U/ml. Les unités sont exprimées en unités de type B, qui ne sont pas interchangeables avec les unités utilisées pour exprimer l'activité des autres préparations à base de toxine botulinique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après dilution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être sorti du réfrigérateur pour une période unique maximale de 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur. À l'issue de cette période, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être éliminé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Lire la notice pour les précautions particulières de manipulation, de conservation en cours d'utilisation et d'élimination.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Sloan Pharma S.à.r.l.

33, Rue du Puits Romain

8070 Bertrange

Luxembourg

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

EU/1/00/166/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON, flacon de 1,0 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeuroBloc 5 000 U/ml, solution injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 000 U

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE, flacon de 2,0 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NeuroBloc 5 000 U/ml, solution injectable
Toxine Botulinique de Type B

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 5 000 U de Toxine Botulinique de Type B.
Un flacon de 2 ml contient 10 000 U de Toxine Botulinique de Type B.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Succinate de disodium, chlorure de sodium, solution d'albumine humaine sérique, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

L'activité de NeuroBloc est de 5 000 U/ml. Les unités sont exprimées en unités de type B, qui ne sont pas interchangeables avec les unités utilisées pour exprimer l'activité des autres préparations à base de toxine botulinique.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après dilution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être sorti du réfrigérateur pour une période unique maximale de 3 mois à une température ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur. À l'issue de cette période, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être éliminé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Lire la notice pour les précautions particulières de manipulation, de conservation en cours d'utilisation et d'élimination.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxembourg

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

EU/1/00/166/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

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

ÉTIQUETTE DU FLACON, flacon de 2,0 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeuroBloc 5 000 U/ml, solution injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 000 U

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

NeuroBloc 5 000 U/ml, solution injectable Toxine Botulinique de Type B

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que NeuroBloc et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NeuroBloc
3. Comment utiliser NeuroBloc
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver NeuroBloc
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NeuroBloc et dans quel cas est-il utilisé

NeuroBloc injectable agit en diminuant ou en bloquant les contractions des muscles. Il contient la substance active « Toxine Botulinique de Type B ».

NeuroBloc est utilisé pour traiter une maladie appelée dystonie cervicale (torticolis). Il s'agit des contractures des muscles du cou et/ou des épaules dont vous souffrez et que vous ne pouvez contrôler.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NeuroBloc

N'utilisez jamais NeuroBloc

- si vous êtes allergique à la Toxine Botulinique de Type B ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous souffrez d'autres maladies des nerfs ou des muscles, telles qu'une sclérose latérale amyotrophique (maladie de Lou Gehrig), une neuropathie périphérique, une myasthénie ou un syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (faiblesse, engourdissement ou douleur musculaire),
- si vous avez présenté des difficultés respiratoires (dyspnée, ou essoufflement) ou des difficultés pour avaler (troubles de la déglutition).

Vous ne devez pas recevoir NeuroBloc si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser NeuroBloc :

- si vous avez des troubles hémorragiques tels que l'hémophilie,
- si vous avez des problèmes pulmonaires,
- si vous avez des difficultés à avaler. En effet, les problèmes de déglutition peuvent provoquer l'inspiration d'aliments ou de liquides dans vos poumons et causer une pneumonie qui pourrait être très grave.

Précaution générale :

NeuroBloc n'est autorisé que dans le traitement de la dystonie cervicale et ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres pathologies. La sécurité de NeuroBloc lorsqu'il est utilisé pour traiter d'autres pathologies n'est pas établie ; certains effets indésirables peuvent être fatals.

Enfants et adolescents

NeuroBloc ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et NeuroBloc

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, NeuroBloc peut modifier l'effet de certains médicaments et d'autres médicaments peuvent aussi modifier l'effet de NeuroBloc.

En particulier, indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- antibiotiques de la famille des aminosides pour traiter une infection,
- médicaments pour empêcher la formation de caillots de sang, comme la warfarine.

Si vous n'êtes pas sûr(e) d'être dans l'un des cas ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir NeuroBloc.

Avant une intervention chirurgicale

Si vous devez être opéré(e), veuillez dire au médecin que l'on vous a administré NeuroBloc. En effet, NeuroBloc peut modifier l'effet de médicaments que vous êtes susceptible de recevoir avant une anesthésie générale.

Grossesse, allaitement et fertilité

- En général, NeuroBloc ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, car on ne connaît pas les effets de NeuroBloc chez des patientes enceintes et on ignore si NeuroBloc passe dans le lait maternel.
- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez présenter une faiblesse musculaire ou des problèmes aux yeux tels qu'une vision trouble ou une chute des paupières après avoir reçu NeuroBloc. Si cela se produit, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 10 000 unités de NeuroBloc, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser NeuroBloc

NeuroBloc vous sera administré par un médecin ayant une expérience de spécialiste dans le traitement de la dystonie cervicale et l'utilisation des toxines botuliniques.

Quelle dose vous sera administrée

- Votre médecin décidera de la dose de NeuroBloc à vous administrer.
- La dose usuelle est de 10 000 unités, mais elle peut être supérieure ou inférieure.
- Si vous avez déjà reçu des injections de NeuroBloc par le passé, le médecin tiendra compte des résultats obtenus avec les injections précédentes.

Comment NeuroBloc vous sera administré

- NeuroBloc sera injecté dans les muscles du cou ou des épaules, en fonction de la région affectée.
- Votre médecin pourra répartir la dose à injecter en différents endroits des muscles.

Recevoir d'autres injections de NeuroBloc

- Les effets de NeuroBloc durent habituellement de 12 à 16 semaines environ.
- Votre médecin décidera si vous avez besoin d'une autre injection et de la dose à vous administrer.

Si vous avez l'impression que l'effet de NeuroBloc est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez reçu plus de NeuroBloc que vous n'auriez dû

- Si vous avez reçu plus de NeuroBloc que vous n'auriez eu besoin, vous risquez de ressentir une faiblesse de certains des muscles n'ayant pas été injectés ou bien des symptômes peuvent apparaître à distance des muscles injectés, comme une difficulté à avaler ou à respirer. Cela peut se produire lorsque des doses plus fortes atteignant 15 000 unités sont administrées.
- Si vous avez des difficultés à respirer ou si l'apparition de symptômes à distance des muscles injectés vous inquiète, **parlez-en immédiatement à votre médecin. S'il est indisponible, contactez un service d'urgences. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement d'urgence.**

Une affection grave appelée « botulisme », qui provoque une paralysie des muscles et une insuffisance respiratoire, pourrait survenir si une dose trop forte de substance active (toxine botulinique) est injectée dans l'organisme. Si votre médecin suspecte la survenue d'un botulisme, vous serez admis(e) à l'hôpital et votre respiration (fonction respiratoire) sera surveillée. Généralement, les patients récupèrent après un certain temps.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ils peuvent se produire plusieurs jours voire plusieurs semaines après l'injection. Vous risquez de ressentir une douleur au point d'injection, mais celle-ci disparaîtra après quelques minutes.

Il est possible que vous ressentiez une sécheresse de la bouche et que des difficultés à avaler apparaissent. Dans de rares cas, la difficulté à avaler peut être grave et il existe un risque d'étouffement. **Si vos difficultés à avaler s'aggravent ou si vous vous étouffez ou avez du mal à respirer, consultez immédiatement un médecin. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement d'urgence.**

Des cas de pneumonie par aspiration, provoquée par la pénétration de particules de nourriture ou de vomis dans les poumons, et de maladie respiratoire ont été signalés après un traitement par les toxines botuliniques (de Type A et de Type B). Ces effets indésirables ont parfois entraîné la mort et peuvent être en rapport avec la diffusion de la toxine botulinique dans les parties du corps situées à distance du point d'injection.

Autres effets indésirables :

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- sécheresse de la bouche
- difficulté à avaler
- maux de tête

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- vue trouble ou chute de la paupière supérieure
- indigestion difficile ou vomissement
- constipation
- douleur cervicale
- sensation de faiblesse, douleur ou raideur musculaire généralisée
- perte de force ou d'énergie
- altération du goût de la nourriture et des boissons ingérées
- altération du son de votre voix
- symptômes pseudo-grippaux

Des allergies cutanées, telles qu'un rash, avec ou sans pâleur, rougeur, plaques, fortes démangeaisons et des éruptions telles que papules ou urticaire, ainsi qu'une sécheresse oculaire ont également été décrites après l'administration de NeuroBloc. La fréquence de ces effets indésirables n'est pas connue.

Il est également possible que la dystonie cervicale s'aggrave après l'injection.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NeuroBloc

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Pendant sa durée de conservation, NeuroBloc peut être sorti du réfrigérateur pour une période unique maximale de 3 mois, à une température ne dépassant pas 25°C, sans être remis au réfrigérateur. À l'issue de cette période, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être éliminé.
- La date à laquelle le médicament a été sorti du réfrigérateur doit être notée sur l'emballage extérieur.
- Si le médicament est dilué, le médecin l'utilisera immédiatement.
- Avant d'utiliser le médicament, le médecin vérifiera que la solution est transparente et incolore à jaune pâle. En cas de signes visibles de dégradation, le médicament ne doit pas être utilisé, mais sera jeté.
- Toute solution inutilisée doit être éliminée.
- En raison de la nature particulière de NeuroBloc, le médecin vérifiera que les flacons, les aiguilles et les seringues usagés sont traités en tant que déchets médicaux à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NeuroBloc

La substance active est la Toxine Botulinique de Type B. Un millilitre (ml) contient 5 000 U.

Un flacon de 0,5 ml contient 2 500 U de Toxine Botulinique de Type B.

Un flacon de 1 ml contient 5 000 U de Toxine Botulinique de Type B.

Un flacon de 2 ml contient 10 000 U de Toxine Botulinique de Type B.

Les autres composants sont : succinate de disodium, chlorure de sodium, solution d'albumine humaine sérique, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que NeuroBloc et contenu de l'emballage extérieur

NeuroBloc se présente sous forme d'une solution injectable en flacon contenant 0,5 ml (2 500 Unités), 1,0 ml (5 000 Unités) ou 2,0 ml (10 000 Unités). La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

Boîte de 1.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxembourg

Fabricant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Royaume Uni

et

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

ae@sloanpharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION, LA MANIPULATION ET L'ÉLIMINATION

NeuroBloc est fourni en flacons à usage unique.

Le médicament est prêt à l'emploi et aucune reconstitution n'est nécessaire. Ne pas agiter.

Pour permettre la répartition de la dose totale entre plusieurs injections, NeuroBloc peut être dilué dans une solution pour préparation injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit). Ces dilutions avec du chlorure de sodium doivent être faites dans une seringue en prélevant la quantité désirée de NeuroBloc dans la seringue dans un premier temps, puis en ajoutant le chlorure de sodium dans la seringue. Dans les expérimentations non cliniques, la solution de NeuroBloc a été diluée jusqu'à 6 fois sans entraîner de modification de l'activité. Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement car la formulation ne contient pas de conservateur.

Toute solution non utilisée, tout flacon périmé de NeuroBloc et tout le matériel utilisé pour l'administration du médicament doivent être éliminés avec soin comme déchets médicaux à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur. Les flacons doivent être vérifiés visuellement avant utilisation. Si la solution de NeuroBloc n'est pas transparente et incolore à jaune clair, ou si le flacon semble endommagé, le produit ne doit pas être utilisé et doit être éliminé comme déchet médical à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur.

En cas de renversement accidentel, décontaminer à l'aide d'une solution caustique à 10 % ou d'une solution d'hypochlorite de sodium (désinfectant ménager au chlore –2 ml (0,5 %)/1 litre d'eau). Porter des gants imperméables et éponger le liquide à l'aide d'un absorbant approprié. Placer la toxine absorbée dans un sac pour stérilisation en autoclave, le fermer hermétiquement et le traiter comme déchet médical à risque biologique, conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur le flacon.