

PrBOTOX®

OnabotulinumtoxinA injectable Ph. Eur.

**Complexe de neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A (900 kD)
sous forme de poudre concentrée stérile et lyophilisée pour reconstitution pour injection**

50, 100 et 200 unités Allergan par fiole

Agent paralysant du fuseau neuromusculaire

Allergan Inc.
Markham (Ontario) L6G 0B5

Date d'approbation :
16 octobre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 211053

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE	38
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	38
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	40
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
ESSAIS CLINIQUES	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	61
TOXICOLOGIE	61
RÉFÉRENCES	64
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ..	67

BOTOX®

OnabotulinumtoxinA injectable Ph. Eur. Complexe de neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A (900 kD)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
<ul style="list-style-type: none">Utilisation intramusculaire pour toutes les indications à l'exception de l'hyperhidrose et de la dysfonction vésicaleUtilisation intradétrusorienne pour la dysfonction vésicaleUtilisation intradermique pour l'hyperhidrose seulement	Concentré stérile lyophilisé; poudre pour solution injectable; 50, 100 et 200 unités Allergan par fiole	Albumine (humaine) <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BOTOX® (onabotulinumtoxinA injectable) est indiqué :

Blépharospasme

- pour traiter le blépharospasme associé à la dystonie, y compris le blépharospasme essentiel bénin ou les troubles du nerf VII chez les patients de 12 ans ou plus;

Strabisme

- pour traiter le strabisme chez les patients âgés de 12 ans ou plus; BOTOX® est inefficace pour traiter le strabisme paralytique chronique, sauf pour réduire la contracture du muscle antagoniste dans le cadre d'une réparation chirurgicale;

Dystonie cervicale (torticolis spasmodique)

- pour atténuer les symptômes subjectifs et les signes objectifs de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez l'adulte;

Spasticité focale

- pour la prise en charge de la spasticité focale, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC chez l'adulte;
- pour le traitement symptomatique de la spasticité des membres inférieurs associée à l'AVC chez l'adulte.

Pied bot équin

- pour traiter le pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale âgés de deux ans ou plus;

Hyperhidrose axillaire primaire

- pour traiter l'hyperhidrose axillaire chez les patients âgés de 18 ans ou plus;

Migraine chronique

- pour le traitement prophylactique des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique (au moins 15 jours par mois de céphalée durant 4 heures ou plus);

Dysfonction vésicale

Hyperactivité neurogène du détrusor associée à une affection neurologique

- pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor attribuable à une vessie neurogène associée à la sclérose en plaques ou à une lésion du rachis cervical inférieur chez l'adulte qui ne répond pas de façon satisfaisante ou qui est intolérant aux médicaments anticholinergiques.

Hyperactivité vésicale

- pour le traitement de l'hyperactivité vésicale accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire, d'urgence mictionnelle et de pollakiurie, chez l'adulte qui ne répond pas de façon satisfaisante ou qui est intolérant aux médicaments anticholinergiques.

Gériatrie (65 ans ou plus) :

Aucune étude conçue spécifiquement pour déterminer la dose chez les patients âgés n'a été réalisée. La posologie chez les personnes âgées est la même que chez les autres adultes. Le traitement devrait être amorcé avec la dose la plus faible recommandée pour l'indication précise.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX® pour le traitement prophylactique des céphalées dans la migraine chronique n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Parmi les 1 242 patients qui ont participé aux études cliniques contrôlées par placebo sur l'emploi de BOTOX® dans le traitement de l'hyperactivité vésicale, 41,4 % (n = 514) des participants étaient âgés de 65 ans et plus et 14,7 % (n = 182) étaient âgés de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée dans le profil d'innocuité entre les personnes âgées de 65 ans et plus et les autres patients plus jeunes de l'étude après le traitement à BOTOX®, à l'exception des infections urinaires dont l'incidence était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes, tant dans les groupes traités à BOTOX® que dans les groupes recevant un placebo. De même, dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'efficacité entre ces groupes d'âges dans les études cliniques pivots contrôlées par placebo.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX® pour le traitement du blépharospasme et du strabisme n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement de la dystonie cervicale n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 16 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour la prise en charge de la spasticité focale, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs associée à l'AVC, n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement du pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de deux ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement prophylactique des céphalées dans la migraine chronique n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité vésicale n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

BOTOX[®] est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à toute toxine botulinique de type A, à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- en présence d'une infection au(x) point(s) d'injection proposé(s).

BOTOX[®] pour le traitement de la dysfonction vésicale est également contre-indiqué :

- chez les patients atteints d'une infection urinaire ou qui ont des antécédents récents d'infections urinaires fréquentes;
- chez les patients qui présentent une rétention urinaire et qui n'utilisent pas régulièrement une sonde vésicale;
- chez les patients qui ne veulent pas et qui ne peuvent pas recourir au sondage intermittent propre (SIP).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'expression « unité Allergan », sur laquelle se base la posologie, réfère à une mesure précise de l'activité liée à la toxine, unique à la préparation par Allergan de la toxine botulinique de type A. Par conséquent, les « unités Allergan » utilisées pour décrire l'activité de BOTOX[®] diffèrent des unités de mesure utilisées pour décrire celle d'autres préparations à base de toxine botulinique, et les unités représentant l'activité de BOTOX[®] ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- BOTOX[®] doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation de l'équipement nécessaire.
- Il faut respecter les posologies et les fréquences d'administration recommandées pour BOTOX[®] (voir les sections intitulées **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Généralités** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- **EFFET DE DIFFUSION À DISTANCE DE LA TOXINE** : Les effets de BOTOX[®] et de tous les produits à base de toxine botulinique peuvent se propager hors de la zone d'injection et causer des symptômes caractéristiques des effets de la toxine botulinique. Ces symptômes ont été signalés de quelques heures à quelques semaines après l'injection. Les difficultés respiratoires et de déglutition peuvent menacer le pronostic vital et des morts ont été rapportées. Le risque d'apparition des symptômes est probablement plus grand chez les enfants traités pour une spasticité, mais les symptômes peuvent se manifester chez les adultes, particulièrement chez les patients atteints d'une affection sous-jacente les prédisposant à ces symptômes.

Généralités

Utiliser BOTOX[®] selon les instructions seulement.

Ne pas utiliser les recommandations posologiques et les unités d'activité des autres produits à base de toxine botulinique pour administrer BOTOX[®].

L'utilisation sûre et efficace de BOTOX[®] (onabotulinumtoxinA injectable) dépend de la conservation adéquate du produit, du choix de la bonne posologie et de la maîtrise des techniques de reconstitution et d'administration.

Les médecins qui administrent BOTOX[®] doivent bien connaître l'anatomie de la région à traiter et être au fait de toute modification de cette anatomie résultant d'interventions chirurgicales antérieures. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'injection est réalisée à proximité de structures anatomiques vulnérables. Des effets indésirables graves, dont des cas de mortalité, ont été signalés chez des patients ayant reçu des injections de BOTOX[®] directement dans les glandes salivaires, la région oro-pharyngée et linguale, l'œsophage et l'estomac. Certains patients présentaient une dysphagie préexistante ou une débilité importante. Ils doivent également connaître les techniques électromyographiques courantes pour le traitement du strabisme qui peuvent être utiles pour le traitement de la dystonie cervicale et de la spasticité focale associée à l'infirmité motrice cérébrale chez l'enfant et à la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez l'adulte.

Un pneumothorax associé à la procédure d'injection a été rapporté après l'administration de BOTOX® près du thorax. La prudence est de mise lorsque l'injection est réalisée à proximité des poumons, en particulier des apex.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre BOTOX® en présence d'une inflammation au(x) point(s) d'injection proposé(s) ou d'une faiblesse ou d'une atrophie excessive au niveau du muscle ciblé.

La faiblesse musculaire locale constitue l'action pharmacologique prévue de la toxine botulinique dans le tissu musculaire. Toutefois, une faiblesse des muscles adjacents attribuable à une diffusion locale ou à la technique d'injection a été signalée.

Les signes ou symptômes évolutifs de faiblesse musculaire dans une région éloignée du point d'injection peuvent inclure notamment un ptosis et une diplopie, ainsi que d'autres effets indésirables graves comme un trouble de la déglutition ou de la parole, une faiblesse généralisée ou une insuffisance respiratoire. De plus, certains effets indésirables (p. ex., dysphagie, pneumonie de déglutition) ont été rarement rapportés chez les enfants et les adultes, certains d'entre eux ayant entraîné la mort.

Lorsque soumis à des doses très élevées, les patients présentant des troubles neurologiques (p. ex. les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale ou les adultes atteints de spasticité) peuvent être exposés à un risque accru d'effets généraux cliniquement importants.

On doit conseiller aux patients ou aux soignants de consulter immédiatement un médecin si des troubles de déglutition, des troubles de la parole ou des troubles respiratoires se manifestent.

Il faut être extrêmement prudent lorsqu'on traite des patients qui ont des antécédents de troubles neurologiques, de dysphagie ou d'aspiration sous-jacents. Chez ces patients, la toxine botulinique ne doit être administrée que sous la supervision d'un spécialiste et uniquement si les avantages de ce traitement l'emportent sur les risques.

Il faut suivre les recommandations relatives à la posologie et à l'administration de l'injection. Au cours du traitement chez l'adulte, y compris en cas d'association d'indications, la dose cumulative maximale administrée dans un intervalle de 3 mois ne devrait généralement pas dépasser la moins élevée des deux doses suivantes, soit 7 U/kg ou 400 unités. Chez l'enfant, la dose cumulative maximale administrée dans un intervalle de 3 mois ne devrait généralement pas dépasser la moins élevée des deux doses suivantes, soit 6 U/kg ou 200 unités.

La principale procédure adoptée en vue de la distribution de BOTOX® comprend un essai de détermination de l'activité du médicament réalisé sur des cellules qui vise à établir l'activité du médicament par rapport à une norme de référence. Cet essai est propre au produit BOTOX® de Allergan. Une unité Allergan (U) de BOTOX® correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. En raison des détails particuliers de cet essai, tels que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés, les unités de l'activité biologique de BOTOX® ne peuvent être comparées aux unités de toute autre toxine botulinique ou de toute toxine déterminées à l'aide de toute autre méthode particulière, ni

converties en unités de ces toxines. L'activité spécifique de BOTOX[®] est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines – neurotoxine.

Ce produit contient de l'albumine sérique humaine, un dérivé de sang humain. Grâce à une sélection rigoureuse des donneurs et à des procédés de fabrication efficaces, il existe un risque extrêmement faible de transmission d'infections virales. Les risques théoriques de transmission de la maladie de Creutzfeldt Jacob sont également considérés comme étant infimes. Aucun cas de transmission de maladies virales ou de maladie de Creutzfeldt Jacob n'a été imputable à l'albumine.

Spasticité focale et pied bot équin

BOTOX[®] est un traitement de la spasticité qui a été étudié uniquement en association avec les traitements habituels qui constituent la norme de soins dans le cas de cette affection et n'est pas destiné à remplacer ces modalités de traitement. BOTOX[®] n'est pas susceptible d'être efficace pour améliorer l'amplitude des mouvements d'une articulation dont le muscle présente une contracture permanente.

BOTOX[®] doit être administré pour traiter la spasticité focale des membres inférieurs chez les patients adultes ayant subi un AVC seulement si l'on s'attend à ce que la diminution du tonus musculaire se traduise par une amélioration fonctionnelle (comme une amélioration de la démarche) ou une atténuation des symptômes (comme une diminution de la douleur) ou à ce que les soins soient facilités.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite un patient adulte atteint de spasticité consécutive à un AVC qui est exposé à un risque accru de chute.

BOTOX[®] doit être administré avec prudence pour traiter la spasticité focale des membres inférieurs chez les patients âgés qui ont subi un AVC et qui présentent des affections concomitantes importantes, et le traitement ne doit être instauré que si l'on considère que ses bienfaits l'emportent sur les risques.

Migraine chronique

L'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement prophylactique des céphalées chez les patients atteints de migraine épisodique (moins de 15 jours de céphalée par mois) n'a pas été établie.

Dysfonction vésicale

Il faut faire preuve de prudence sur le plan médical au moment de procéder à une cystoscopie.

Les patients qui n'ont pas recours à une sonde vésicale avant le traitement pourraient devoir subir ultérieurement un sondage vésical pour traiter une rétention urinaire. Chez les patients qui n'ont pas recours au sondage vésical, le volume urinaire résiduel postmictionnel doit être évalué dans les deux semaines suivant le traitement, puis aux intervalles indiqués sur le plan médical, pendant une période maximale de 12 semaines. Il faut demander aux patients de communiquer avec leur médecin s'ils éprouvent des difficultés de miction.

Hyperactivité neurogène du détroisor

Chez ces patients, une dysr flexie autonome associée à l'intervention pourrait survenir et nécessiter un traitement médical immédiat.

Les patients présentant une lésion médullaire située au-dessus de T1 étaient exclus des essais cliniques sur BOTOX[®] pour une hyperactivité neurogène du détroisor.

Carcinog nese et mutag nese

Aucune étude n'a été menée sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène de BOTOX[®]. BOTOX[®] ne s'est pas révélé mutagène dans des études de mutagénicité effectuées *in vitro* et *in vivo*. (Reportez-vous à la section TOXICOLOGIE pour obtenir de plus amples renseignements.)

Appareil cardiovasculaire

Après l'administration de toxine botulinique, on a fait état de réactions indésirables liées à l'appareil cardiovasculaire, y compris l'arythmie et l'infarctus du myocarde, dont certains ont connu une issue fatale. Certains de ces patients présentaient des facteurs de risque, comme une maladie cardiovasculaire préexistante. On ignore le lien exact entre ces événements et BOTOX[®] / BOTOX COSMÉTIQUE[®].

Oreille / Nez / Gorge

Dystonie cervicale – La dysphagie est un effet indésirable couramment signalé chez les patients atteints de dystonie cervicale après un traitement par tous les types de toxine botulinique. Les patients atteints de dystonie cervicale doivent être informés de la possibilité qu'ils puissent être atteints d'une dysphagie qui peut être très légère, mais également grave. De plus, il est possible que la dysphagie entraîne des troubles de déglutition ou une dyspnée et nécessite à l'occasion une alimentation par sonde (gavage). On a signalé de rares cas de dysphagie qui ont entraîné une pneumonie de déglutition et la mort.

Des injections dans le muscle releveur de l'omoplate peuvent être associées à une augmentation du risque d'être exposé à des infections des voies respiratoires supérieures et à la dysphagie.

La dysphagie a entraîné une diminution de la consommation d'aliments et d'eau provoquant une perte de poids et une déshydratation. Les patients atteints d'une dysphagie infraclinique peuvent être exposés à un risque accru de dysphagie grave après une injection de BOTOX[®].

Le fait de limiter la dose injectée dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien à moins de 100 U peut diminuer le risque de dysphagie. Les patients dont la masse musculaire du cou est moins importante ou ceux qui ont besoin d'injections bilatérales dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien seraient davantage susceptibles de souffrir de dysphagie. La dysphagie est attribuable à la diffusion localisée de la toxine dans les muscles de l'œsophage.

On doit conseiller aux patients ou aux soignants de consulter immédiatement un médecin si des troubles de déglutition, des troubles de la parole ou des troubles respiratoires se manifestent.

Système immunitaire

La production d'anticorps neutralisants contre la toxine botulinique de type A peut diminuer l'efficacité du traitement à BOTOX® en inactivant l'activité biologique de la toxine. Les facteurs essentiels à la production d'anticorps neutralisants n'ont pas été bien caractérisés. Les résultats de certaines études semblent indiquer que les injections de BOTOX® à des intervalles plus fréquents ou à des doses plus élevées peuvent entraîner une augmentation de l'incidence de la production d'anticorps. Lorsque c'est possible, le risque de production d'anticorps peut être minimisé en injectant la plus faible dose efficace au plus long intervalle entre deux doses acceptable.

Comme c'est le cas avec tous les produits biologiques, une réaction anaphylactique peut se produire. On doit donc prendre toutes les précautions nécessaires et s'assurer qu'on dispose d'épinéphrine.

De rares cas de réactions d'hypersensibilité immédiates ou graves comme l'anaphylaxie et la maladie sérique ont été signalés ainsi que d'autres manifestations d'hypersensibilité comme l'urticaire, l'œdème des tissus mous et la dyspnée. Certaines de ces réactions ont été rapportées à la suite de l'utilisation de BOTOX® employé seul ou en association avec d'autres produits entraînant des réactions semblables. On a signalé un cas de réaction anaphylactique mortelle où la lidocaïne avait été utilisée comme diluant pour reconstituer BOTOX® et par conséquent l'agent causal ne peut être déterminé avec certitude. Si une telle réaction se produit, les injections doivent cesser et un traitement médical approprié doit être instauré sans tarder.

Troubles neurologiques

Il faut être extrêmement prudent lorsqu'on administre BOTOX® à des personnes atteintes d'une neuropathie motrice périphérique (p. ex., sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie motrice) ou de troubles de la jonction neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave ou syndrome de Lambert Eaton). Les patients atteints de troubles de la jonction neuromusculaire peuvent être exposés à un risque accru d'effets généraux importants sur le plan clinique, y compris une dysphagie grave et une insuffisance respiratoire, lorsqu'ils reçoivent des doses habituelles de BOTOX®. On a rapporté de rares cas d'administration de la toxine botulinique à des patients atteints de troubles de la jonction neuromusculaire connus ou non où les patients ont présenté une sensibilité extrême aux effets généraux des doses cliniques habituelles. Dans certains de ces cas, la dysphagie a duré plusieurs mois et a nécessité l'installation d'un tube de gavage. **Lorsque soumis à des doses très élevées, les patients présentant des troubles neurologiques (p. ex. les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale ou les adultes atteints de spasticité) peuvent également être exposés à un risque accru d'effets généraux cliniquement importants.**

Des crises convulsives récurrentes ou d'apparition récente ont été signalées en particulier chez les patients qui présentent des prédispositions pour ce trouble. Les rapports chez les enfants provenaient principalement de patients traités pour une spasticité associée à une infirmité motrice cérébrale. Le lien de cause à effet exact entre ces événements et l'injection de toxine botulinique n'a pas été établi.

Ophtalmologique

Blépharospasme - La diminution du clignement causée par l'injection de BOTOX® dans le muscle orbiculaire de l'œil peut provoquer une exposition de la cornée, des anomalies épithéliales persistantes et une ulcération de la cornée, en particulier chez les patients atteints de troubles du nerf VII. Un cas de perforation de la cornée dans un œil aphaque nécessitant une greffe de la cornée s'est produit à cause de cet effet indésirable. On recommande de procéder à un examen minutieux de la cornée chez les patients ayant subi une opération aux yeux, d'éviter les injections dans la paupière inférieure pour prévenir l'ectropion et de traiter énergiquement toute anomalie épithéliale. Cela peut nécessiter l'utilisation de gouttes protectrices, d'onguent, de lentilles cornéennes thérapeutiques souples ou la fermeture de l'œil à l'aide d'un pansement oculaire ou de toute autre méthode.

En raison de l'activité anticholinergique de la toxine botulinique, il est recommandé de traiter avec prudence les patients susceptibles d'être atteints de glaucome à angle fermé, y compris ceux qui présentent un angle irido-cornéen anatomiquement étroit. De très rares cas de glaucome à angle fermé aigu ont été signalés à la suite d'injections de toxine botulinique dans la région périorbitaire.

Strabisme - BOTOX® est inefficace pour traiter le strabisme paralytique chronique, sauf pour réduire la contracture du muscle antagoniste dans le cadre d'une réparation chirurgicale. L'efficacité de BOTOX® est douteuse dans les cas de déviations supérieures à 50 dioptries prismatiques, de strabisme restrictif, de syndrome de Duane avec faiblesse du droit externe et de strabisme secondaire consécutif à une récession chirurgicale trop importante du muscle antagoniste. Plusieurs injections administrées sur une certaine période de temps peuvent être nécessaires pour augmenter l'efficacité du médicament.

Pendant l'administration de BOTOX® pour le traitement du strabisme, des hémorragies rétrobulbaires suffisamment abondantes pour nuire à la circulation rétinienne ont été causées par la pénétration de l'aiguille dans l'orbite. Il est recommandé de disposer des instruments nécessaires pour décompresser l'orbite. On a également observé des cas de pénétration du globe oculaire par des aiguilles. On suggère fortement d'avoir sous la main un ophtalmoscope pour diagnostiquer ce problème.

Provoquer la paralysie d'un ou de plusieurs muscles externes de l'œil peut entraîner une désorientation spatiale, une vision double ou un pointage au-delà. Couvrir l'œil atteint peut atténuer ces symptômes.

Peau

Comme dans le cas de toute injection, des douleurs localisées, de l'inflammation, de la paresthésie, de l'hypoesthésie, de la sensibilité, de l'enflure ou de l'œdème, un érythème, une infection localisée, des hémorragies et (ou) des ecchymoses ont été associés à l'intervention. Des douleurs provoquées par l'aiguille ou l'anxiété ont entraîné des réactions vaso-vagales, y compris une hypotension symptomatique passagère et une syncope.

Hyperhidrose axillaire primaire – Il faut procéder à l'étude des antécédents médicaux et à un

examen physique, de même qu'à des analyses spécifiques au besoin, afin d'écarter des causes possibles d'hyperhidrose secondaire (p. ex., hyperthyroïdie ou phéochromocytome). Ceci évitera un traitement symptomatique de l'hyperhidrose sans avoir procédé au diagnostic et au traitement de la maladie sous-jacente.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe aucune étude valable et bien contrôlée portant sur l'administration de BOTOX® chez la femme enceinte. Des études chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction. Les risques potentiels chez l'humain sont inconnus. BOTOX® ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que ce ne soit clairement nécessaire. Si ce médicament est administré durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée des risques potentiels qui ont été observés chez les lapines, y compris l'avortement spontané et les malformations fœtales.

Femmes qui allaitent : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait humain, on recommande la prudence au moment d'administrer BOTOX® à une femme qui allaite.

Pédiatrie (2-18 ans) : **De très rares cas de mortalité parfois associée à la pneumonie de déglutition chez des enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale grave ont été signalés spontanément à la suite du traitement par la toxine botulinique. Un lien de cause à effet à BOTOX® n'a pas été établi dans ces cas. Des signalements postcommercialisation sur la diffusion possible de la toxine ont été très rarement rapportés chez les enfants présentant des affections comorbides, principalement chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale qui recevaient des doses supérieures à 8 U/kg. Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsque l'on traite des enfants qui présentent des déficits neurologiques importantes, de la dysphagie ou des antécédents récents de pneumonie de déglutition ou de maladie pulmonaire.**

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX® pour le traitement prophylactique des céphalées dans la migraine chronique n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX® pour le traitement du blépharospasme et du strabisme n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX® pour le traitement de la dystonie cervicale n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 16 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX® pour la prise en charge de la spasticité focale, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs associée à l'AVC, et pour la prise en charge de l'hyperhidrose axillaire primaire n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement du pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de deux ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX[®] pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité vésicale n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (65 ans ou plus) : Aucune étude conçue spécifiquement pour déterminer la dose chez les patients âgés n'a été réalisée. La posologie chez les personnes âgées est la même que chez les autres adultes. De plus, l'analyse des données sur l'innocuité de BOTOX[®] agrégées à partir des rapports de pharmacovigilance post-commercialisation et des études cliniques ont montré qu'en général, le risque d'effets indésirables est comparable entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence dans la détermination de la dose à administrer chez les patients âgés, en commençant avec la dose la plus faible recommandée pour l'indication précise.

Parmi les 1 242 patients qui ont participé aux études cliniques contrôlées par placebo sur l'emploi de BOTOX[®] dans le traitement de l'hyperactivité vésicale, 41,4 % (n = 514) des participants étaient âgés de 65 ans et plus et 14,7 % (n = 182) étaient âgés de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée dans le profil d'innocuité entre les personnes âgées de 65 ans et plus et les autres patients plus jeunes de l'étude après le traitement à BOTOX[®], à l'exception des infections des voies urinaires dont l'incidence était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes, tant dans les groupes traités à BOTOX[®] que dans les groupes recevant un placebo. De même, dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'efficacité entre ces groupes d'âges dans les études cliniques pivots contrôlées par placebo.

Surveillance et essais de laboratoire

Il n'y a pas d'exigences particulières en ce qui concerne les analyses de laboratoire de suivi au cours d'un traitement à BOTOX[®].

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En général, les effets indésirables se manifestent au cours des premiers jours suivant l'injection et, bien qu'ils soient habituellement temporaires, ils peuvent durer plusieurs mois ou, dans de rares cas, persister plus longtemps.

La faiblesse musculaire locale constitue l'action pharmacologique prévue de la toxine botulinique dans le tissu musculaire. Toutefois, une faiblesse des muscles adjacents attribuable à

une diffusion locale ou à la technique d'injection a été signalée. On a rarement signalé des cas de faiblesse musculaire dans une région éloignée du point d'injection et d'autres effets indésirables graves (p. ex., dysphagie, pneumonie de déglutition) chez les enfants et les adultes, entraînant parfois la mort.

Comme dans le cas de toute injection, des douleurs localisées, de l'inflammation, de la paresthésie, de l'hypoesthésie, de la sensibilité, de l'enflure ou de l'œdème, un érythème, une infection localisée, des hémorragies et (ou) des ecchymoses ont été associés à l'intervention. Des douleurs provoquées par l'aiguille ou l'anxiété ont entraîné des réactions vaso-vagales, y compris une hypotension symptomatique passagère et une syncope.

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant les études cliniques est présentée pour chaque indication. Les événements énumérés ci-dessous se sont produits chez ≥ 1 % des participants. La fréquence est définie de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$).

Blépharospasme

Les données sur l'innocuité colligées à partir des études cliniques contrôlées et des études ouvertes menées auprès de 1 732 patients traités à BOTOX® ont permis de rapporter les effets indésirables suivants :

<i>Troubles oculaires</i>	
Très fréquent :	Ptosis
Fréquent :	Kératite ponctuée, lagophtalmie, sécheresse oculaire, photophobie, irritation oculaire, augmentation du larmoiement
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	
Fréquent :	Ecchymoses

Strabisme

Les données sur l'innocuité colligées à partir des études cliniques menées auprès d'environ 2 058 patients traités à BOTOX® ont permis de rapporter les effets indésirables suivants :

<i>Troubles oculaires</i>	
Très fréquent :	Ptosis, trouble du mouvement oculaire

Dystonie cervicale

Les données sur l'innocuité colligées à partir des études cliniques à double insu, contrôlées par placebo menées auprès de 231 patients traités à BOTOX® ont permis de rapporter les effets indésirables suivants :

<i>Infections et infestations</i>	
Fréquent :	Rhinite, infection des voies respiratoires supérieures
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Fréquent :	Étourdissements, hypertonie, hypoesthésie, somnolence, céphalée
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquent :	Dysphagie
Fréquent :	Xérostomie, nausées
<i>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</i>	
Très fréquent :	Faiblesse musculaire
Fréquent :	Raideur musculosquelettique
<i>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</i>	
Très fréquent :	Douleur
Fréquent :	Asthénie, malaises, symptômes pseudo-grippaux

Pied bot équin

Les données sur l'innocuité colligées à partir de deux études contrôlées par placebo, à répartition aléatoire et à double insu et d'une étude de prolongation ouverte menées auprès d'environ 304 patients traités à BOTOX® ont permis de recueillir les effets indésirables suivants :

<i>Infections et infestations</i>	
Très fréquent :	Infection virale, otite
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Fréquent :	Somnolence, troubles de la démarche, paresthésie
<i>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent :	Éruption cutanée
<i>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</i>	
Fréquent :	Myalgie, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	
Fréquent :	Incontinence urinaire
<i>Blessure, empoisonnement et complications de l'administration</i>	
Fréquent :	Chute
<i>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</i>	
Fréquent :	Malaises, douleur au point d'injection, asthénie

Spasticité focale

Membres supérieurs :

Les données sur l'innocuité colligées à partir d'études à double insu et d'études ouvertes menées auprès de 339 patients traités à BOTOX® ont permis de rapporter les effets indésirables suivants :

Troubles du système nerveux	
Fréquent :	Hypertonie
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Ecchymoses
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	
Fréquent :	Faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Fréquent :	Douleur au point d'injection, fièvre, symptômes pseudo-grippaux

Membres inférieurs :

En tout, 538 patients adultes ont reçu un traitement à BOTOX[®] contre la spasticité des membres inférieurs dans sept études à double insu contrôlées par placebo.

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients du groupe traité à BOTOX[®] ont été une chute (survenue chez 4,5 % des patients du groupe traité à BOTOX[®] et chez 4,5 % des patients du groupe recevant le placebo) et une douleur dans les extrémités (survenue chez 5,0 % des patients du groupe traité à BOTOX[®] et chez 4,7 % des patients du groupe recevant le placebo).

Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients traités à BOTOX[®] et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo, dans les cas de spasticité des membres inférieurs chez l'adulte – Étude contrôlée par placebo portant sur une dose unique (12 premières semaines de la phase à double insu)

Effets indésirables	Nombre (%) de patients	
	BOTOX [®] (300-400 U) (n = 231)	Placebo (n = 233)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	8 (4 %)	2 (1 %)
Dorsalgie	6 (3 %)	4 (2 %)
Myalgie	4 (2 %)	3 (1 %)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (2 %)	2 (1 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Douleur au point d'injection	5 (2 %)	3 (1 %)

L'administration répétée du médicament n'a entraîné aucun changement dans son profil d'innocuité général.

Hyperhidrose axillaire primaire

Les données sur l'innocuité colligées à partir d'études à double insu et d'études ouvertes menées auprès de 397 patients traités à BOTOX® ont permis de rapporter les effets indésirables suivants :

Troubles du système nerveux	
Fréquent :	Céphalée, paresthésie
Troubles vasculaires	
Fréquent :	Bouffées de chaleur
Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent :	Nausées
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Hyperhidrose, odeur anormale de la peau, prurit, nodule sous-cutané, alopecie
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	
Fréquent :	Douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Très fréquents :	Douleur au point d'injection
Fréquent :	Douleur, œdème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, irritation au point d'injection, asthénie

Remarque : Une augmentation de la sudation non axillaire a été signalée chez 4,5 % des patients dans le mois suivant l'injection sans qu'on puisse observer un modèle de régions anatomiques touchées. L'effet s'est résorbé chez environ 30 % des patients en quatre mois.

Migraine chronique

Les données sur l'innocuité colligées à partir de deux études cliniques de phase 3, contrôlées par placebo et menées à double insu auprès de 687 patients traités à BOTOX® ont permis de rapporter les effets indésirables suivants :

Effets indésirables rapportés par au moins 2 % des patients traités à BOTOX® et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo au cours de deux études cliniques de phase 3 à double insu et contrôlées par placebo portant sur la migraine chronique

Classe de systèmes d'organes / Terme privilégié	BOTOX® (n = 687)	Placebo (n = 692)
GLOBALEMENT	429 (62,4 %)	358 (51,7 %)
Troubles oculaires		
Ptosis	25 (3,6 %)	2 (0,3 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Douleur au point d'injection	23 (3,3 %)	14 (2,0 %)
Infections et infestations		
Sinusite	28 (4,1 %)	27 (3,9 %)
Bronchite	17 (2,5 %)	11 (1,6 %)

<i>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</i>		
Douleur cervicale	60 (8,7 %)	19 (2,7 %)
Raideur musculosquelettique	25 (3,6 %)	6 (0,9 %)
Faiblesse musculaire	24 (3,5 %)	2 (0,3 %)
Myalgie	21 (3,1 %)	6 (0,9 %)
Douleur musculosquelettique	18 (2,6 %)	10 (1,4 %)
<i>Troubles du système nerveux</i>		
Céphalées	32 (4,7 %)	22 (3,2 %)
Migraine	26 (3,8 %)	18 (2,6 %)
Parésie faciale	15 (2,2 %)	0 (0,0 %)

Les taux d'abandon attribuables aux effets indésirables dans ces études de phase 3 étaient de 3,8 % chez les patients traités à BOTOX[®] c. à 1,2 % chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables entraînant le plus souvent l'abandon du traitement chez les patients recevant BOTOX[®] étaient les douleurs cervicales (0,6 %), la faiblesse musculaire (0,4 %), les céphalées (0,4 %) et la migraine (0,4 %).

Hyperactivité neurogène du détroisor associée à une affection neurologique

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés le plus souvent dans deux études à double insu contrôlées par placebo sur BOTOX[®] administré à raison de 200 unités, qui se sont manifestés dans les 12 semaines suivant les injections pratiquées pour traiter l'hyperactivité du détroisor associée à une affection neurologique.

Effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients traités à BOTOX[®], et à une fréquence supérieure à celle signalée par les patients recevant le placebo, dans les 12 premières semaines suivant les injections par voie intradétrusorienne dans deux essais cliniques à double insu contrôlés par placebo

	BOTOX[®] 200 unités (n = 262)	Placebo (n = 272)
Effets indésirables par système organique		
Infections et infestations		
Infection urinaire	64 (24 %)	47 (17 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Rétention urinaire	45 (17 %)	8 (3 %)
Hématurie	10 (4 %)	8 (3 %)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue	10 (4 %)	3 (1 %)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	4 (2 %)	0 (0 %)

Les taux d'effets indésirables suivants associés à BOTOX[®] administré à raison de 200 unités ont été rapportés à un moment quelconque suivant les premières injections et avant de nouvelles injections ou le retrait de l'étude (la durée médiane de l'exposition était de 44 semaines) :

infections urinaires (49 %), rétention urinaire (17 %), fatigue (6 %), constipation (4 %), faiblesse musculaire (4 %), dysurie (4 %), chute (3 %), troubles de la démarche (3 %), insomnie (3 %) et spasme musculaire (2 %).

Chez les patients atteints de sclérose en plaques (SP) participant aux études pivots, le taux annualisé d'exacerbations de SP (c.-à-d., le nombre d'exacerbations de SP par année-patient) était de 0,23 dans le cas de BOTOX® et de 0,20 dans le cas du placebo.

Parmi les patients qui n'avaient pas recours à une sonde vésicale au début de l'étude, avant le traitement, un sondage a été instauré dans 38,9 % des cas après le traitement à BOTOX® à raison de 200 unités contre 17,3 % des cas chez les patients recevant le placebo. Les taux de sondage par étiologie (sclérose en plaques [SP] et lésion médullaire [LMÉ]) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Proportion de patients par étiologie (SP et LMÉ) qui n'avaient pas recours au SIP au début de l'étude et chez qui un SIP a été instauré après les injections à un moment quelconque durant le cycle de traitement complet dans deux essais cliniques à double insu contrôlés par placebo

	SP		LMÉ	
	BOTOX® 200 unités (n = 86)	Placebo (n = 88)	BOTOX® 200 unités (n = 22)	Placebo (n = 16)
Instauration d'un SIP pour une raison quelconque	34 (40 %)	15 (17 %)	8 (36 %)	3 (19 %)
Instauration d'un SIP pour traiter une rétention urinaire	27 (31 %)	4 (5 %)	6 (27 %)	3 (19 %)

Dans ces essais cliniques, aucun changement dans le type d'effets indésirables n'a été observé après deux traitements.

Aucun changement n'a été noté dans le profil d'innocuité global avec l'administration de doses répétées.

Étude menée dans le cadre des engagements post-homologation

Une étude post-homologation à double insu contrôlée par placebo sur BOTOX® administré à raison de 100 unités a été menée chez des patients atteints de sclérose en plaques (SP) qui présentaient une incontinence urinaire causée par une hyperactivité neurogène du détrusor. Ces patients n'étaient pas traités de façon satisfaisante par au moins un agent anticholinergique et n'utilisaient pas de sonde vésicale au début de l'étude. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés le plus souvent qui se sont manifestés dans les 12 semaines suivant les injections.

Effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients traités à BOTOX[®], et à une fréquence supérieure à celle signalée par les patients recevant le placebo, dans les 12 premières semaines suivant les injections par voie intradétrusorienne

Effets indésirables par système organique	BOTOX[®] 100 unités (n = 66)	Placebo (n = 78)
Infections et infestations		
Infection urinaire	17 (26 %)	5 (6 %)
Bactériurie	6 (9 %)	4 (5 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Rétention urinaire	10 (15 %)	1 (1 %)
Dysurie	3 (5 %)	1 (1 %)
Examens et analyses		
Volume urinaire résiduel*	11 (17 %)	1 (1 %)

* Volume résiduel élevé n'exigeant pas le recours au sondage

Les taux d'effets indésirables suivants associés à BOTOX[®] administré à raison de 100 unités ont été rapportés à un moment quelconque suivant les premières injections et avant de nouvelles injections ou le retrait de l'étude (la durée médiane de l'exposition était de 51 semaines) : infections urinaires (39 %), bactériurie (18 %), rétention urinaire (17 %), volume urinaire résiduel* (17 %), dysurie (9 %) et hématurie (5 %).

Aucune différence du taux annualisé d'exacerbations de SP (c.-à-d., le nombre d'exacerbations de SP par année-patient) n'a été observée (BOTOX[®] = 0, placebo = 0,07).

Le sondage a été instauré dans 15,2 % des cas après le traitement à BOTOX[®] à raison de 100 unités contre 2,6 % des cas chez les patients recevant le placebo.

Hyperactivité vésicale

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés le plus souvent dans les études pivots de phase 3 à double insu contrôlées par placebo, qui se sont manifestés dans les 12 semaines suivant les injections pratiquées pour traiter l'hyperactivité vésicale.

Effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients traités à BOTOX[®] et à une fréquence supérieure à celle signalée par les patients recevant le placebo, dans les 12 premières semaines suivant les injections dans des essais cliniques pivots de phase 3 à double insu et contrôlés par placebo

Effets indésirables par système organique	BOTOX[®] 100 unités (n = 552)	Placebo (n = 542)
Infections et infestations		
Infection urinaire	99 (18 %)	30 (6 %)
Bactériurie	24 (4 %)	11 (2 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Dysurie	50 (9 %)	2 (0 %)

Rétention urinaire	31 (6 %)	
Examens et analyses		
Volume urinaire résiduel*	17 (3 %)	1 (0 %)

* Volume résiduel élevé n'exigeant pas le recours au sondage

Durant le cycle de traitement complet, les effets indésirables suivants ont été signalés après l'emploi de BOTOX® à raison de 100 unités : infections urinaires (26 %), dysurie (11 %), bactériurie (8 %), rétention urinaire (6 %), volume urinaire résiduel (3 %) et pollakiurie (2 %).

Les effets indésirables considérés comme étant associés à l'intervention par l'investigateur rapportés à un moment quelconque suivant les premières injections étaient la dysurie (6 %) et l'hématurie (2 %).

Un sondage a été instauré dans 6,5 % des cas après le traitement à BOTOX® à raison de 100 unités contre 0,4 % des cas chez les patients recevant le placebo.

Aucun changement n'a été noté dans le profil d'innocuité global avec l'administration de doses répétées.

Effets indésirables moins courants (< 1 %) du médicament déterminés au cours des études cliniques

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant les études cliniques est présentée pour chaque indication. La fréquence est définie de la façon suivante : Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Très rare ($< 1/10\ 000$).

Blépharospasme

<i>Troubles du système nerveux</i>	
Peu fréquent :	Étourdissements, paralysie faciale
<i>Troubles oculaires</i>	
Peu fréquent :	Kératite, ectropion, diplopie, entropion, vision trouble
Rare :	Œdème de la paupière
Très rare :	Kératite ulcéreuse, défaut de l'épithélium cornéen, perforation de la cornée
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	
Peu fréquent :	Éruption cutanée
<i>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</i>	
Peu fréquent :	Fatigue

Strabisme

<i>Troubles oculaires</i>	
Peu fréquent :	Hémorragies oculaires rétrobulbaires, pénétration oculaire, syndrome d'Adie
Rare :	Hémorragies du vitré

Dystonie cervicale

Troubles oculaires	
Peu fréquent :	Diplopie, ptosis
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Peu fréquent :	Fièvre

Spasticité focale

Troubles du système nerveux	
Peu fréquent :	Hypoesthésie, céphalée, paresthésie
Troubles vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension orthostatique
Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent :	Nausées
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent :	Dermatite, prurit, éruption cutanée
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	
Peu fréquent :	Arthralgie, bursite
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	
Peu fréquent :	Asthénie, douleurs, hypersensibilité au point d'injection, malaise

Migraine chronique

Troubles gastro-intestinaux	
Peu fréquent :	Dysphagie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Peu fréquent :	Douleur cutanée
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	
Peu fréquent :	Douleur à la mâchoire

Résultats des analyses hématologiques et biologiques anormaux

On n'a signalé aucune tendance précise dans les résultats des analyses hématologiques ou biologiques anormaux.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

BOTOX® et BOTOX COSMÉTIQUE® contiennent le même ingrédient actif, dans la même préparation. Par conséquent, les effets indésirables observés au cours de l'utilisation de BOTOX COSMÉTIQUE® peuvent être associés à l'utilisation de BOTOX®.

Les effets indésirables survenus après le traitement par la toxine botulinique comprennent de rares cas de mortalité, parfois associée à la dysphagie, à l'insuffisance respiratoire, à la pneumonie ou à d'autres débilites importantes, qui ont fait l'objet de signalements spontanés. On a également fait état de cas de réactions indésirables liées à l'appareil cardiovasculaire, y

compris l'arythmie et l'infarctus du myocarde, dont certains ont connu une issue fatale. Certains de ces patients présentaient des facteurs de risque, comme une maladie cardiovasculaire préexistante. Le lien de cause à effet exact entre ces événements et l'injection de toxine botulinique n'a pas été établi.

Des crises convulsives récurrentes ou d'apparition récente ont également été signalées, en particulier chez les patients qui présentent des prédispositions pour ce trouble. Les cas signalés chez les enfants concernaient principalement des patients traités pour une spasticité associée à une infirmité motrice cérébrale. Le lien de cause à effet exact entre ces événements et l'injection de toxine botulinique n'a pas été établi.

De rares cas de réaction d'hypersensibilité immédiate ou grave comme l'anaphylaxie et la maladie sérique ont été signalés, ainsi que d'autres manifestations d'hypersensibilité comme l'urticaire, l'œdème des tissus mous et la dyspnée. Certaines de ces réactions ont été rapportées à la suite de l'utilisation de BOTOX[®] employé seul ou en concomitance avec d'autres produits associés à des réactions semblables. On a signalé un cas de réaction anaphylactique mortelle où le patient est mort après avoir reçu une injection de BOTOX[®] dilué de façon inappropriée avec 5 mL de lidocaïne à 1 %. On n'a pu établir avec certitude si BOTOX[®] ou la lidocaïne ou les deux produits en étaient la cause.

Les effets indésirables du médicament et les autres effets indésirables pertinents sur le plan médical énumérés ci-dessous ont été signalés depuis la commercialisation du médicament, quelle que soit l'indication pour laquelle il était utilisé, et peuvent s'ajouter à ceux présentés dans les sections intitulées MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des études cliniques : dénerivation / atrophie musculaire; dépression respiratoire et (ou) insuffisance respiratoire, dyspnée, pneumonie de déglutition, dysarthrie, dysphonie, xérostomie, strabisme, neuropathie périphérique, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, fièvre, anorexie, vision trouble, troubles de la vision, hypoacousie, acouphène, vertige, paralysie faciale, parésie faciale, plexopathie brachiale, radiculopathie, syncope, hypoesthésie, malaise, myalgie, myasthénie grave, paresthésie, réactions allergiques, éruption cutanée (y compris érythème polymorphe, urticaire, dermatite psoriasiforme et éruption psoriasiforme), prurit, hyperhidrose, alopécie y compris madarosis, aggravation de la migraine, sécheresse oculaire, secousses musculaires localisées ou contractions musculaires involontaires.

Après un traitement du blépharospasme à BOTOX[®], on a signalé très rarement des cas de glaucome à angle fermé aigu.

Ces réactions ont été rapportées volontairement à partir d'une population de taille inconnue. On ignore le lien exact entre ces événements et la toxine botulinique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction spécifique n'a été rapportée.

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles			
Dénomination commune	Réf.	Effet	Remarque clinique
Antibiotiques aminosides, spectinomycine ou autres médicaments qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire (p. ex., agents bloquant la transmission neuromusculaire, dépolarisant [succinylcholine] et non dépolarisant [dérivés de la tubocurarine], lincosamides, polymyxines, quinidine, sulfate de magnésium et anticholinestérase).	T	Théoriquement, l'effet de la toxine botulinique de type A peut être potentialisé	L'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par les antibiotiques aminosides, la spectinomycine ou d'autres médicaments qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire, comme les myorelaxants à base de tubocurarine. La prudence est de mise lorsqu'on administre BOTOX® en association avec les aminosides (comme la streptomycine, la tobramycine, la néomycine, la gentamicine, la nétilmicine, la kanamycine ou l'amikacine), la spectinomycine, les polymyxines, les tétracyclines, la lincomycine ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.
Différents sérotypes de neurotoxine botulinique	T	Ne sait pas	On ignore l'effet de l'administration de différents sérotypes de neurotoxine botulinique au même moment ou à plusieurs mois d'intervalle. La faiblesse excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulinique avant que les effets de l'administration de la toxine précédente se soient dissipés.

Légende : T = Théorique

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Utilisation intramusculaire pour toutes les indications à l'exception de l'hyperhidrose et de la dysfonction vésicale**
- **Utilisation intradétrusorienne pour la dysfonction vésicale seulement**
- **Utilisation intradermique pour l'hyperhidrose seulement**

- BOTOX[®] (onabotulinumtoxinA injectable) doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation de l'équipement nécessaire.
- L'« unité Allergan », sur laquelle est fondée la posologie, constitue une mesure spécifique de l'activité de la toxine propre à la préparation de toxine botulinique de type A de Allergan. Par conséquent, les « unités Allergan » servant à décrire l'activité de BOTOX[®] diffèrent des unités de mesure utilisées pour décrire l'activité d'autres préparations à base de toxine botulinique, et les unités représentant l'activité de BOTOX[®] ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- Le produit et le diluant ne contenant pas d'agent de conservation, il n'est pas recommandé d'utiliser une fiole pour plus d'un patient.
- On doit respecter les posologies et les fréquences d'administration recommandées pour chaque indication.
 - De façon générale, les doses optimales et le nombre de points d'injection par muscle n'ont pas été établis pour toutes les indications. La dose et le nombre de points d'injection précis doivent être adaptés aux besoins du patient en fonction de la taille et du nombre des muscles touchés ainsi que de l'endroit où ils se trouvent, de la gravité du trouble, de la présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient au traitement précédent et de l'affection médicale du patient. Le traitement doit être instauré à la dose efficace la plus faible. Au besoin, cette dose peut être augmentée progressivement dans les traitements subséquents jusqu'à la dose maximale recommandée.
 - BOTOX[®] doit être injecté à des intervalles différents selon l'indication. Au cours du traitement chez l'adulte, y compris en cas d'association d'indications, la dose cumulative maximale administrée dans un intervalle de 3 mois ne devrait généralement pas dépasser la moins élevée des deux doses suivantes, soit 7 U/kg ou 400 unités. Chez l'enfant, la dose cumulative maximale, administrée dans un intervalle de 3 mois ne devrait généralement pas dépasser la moins élevée des deux doses suivantes, soit 6 U/kg ou 200 unités.

Posologie recommandée et modification posologique

Blépharospasme :

Dans le cas du blépharospasme, la solution de BOTOX[®] diluée (voir le tableau de dilution [tableau 6]) est injectée à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 5 à 27 avec ou sans guidage électromyographique. La dose initiale recommandée est de 1,25 U à 2,5 U (un volume de 0,05 mL à 0,1 mL à chaque point d'injection) que l'on injecte dans les parties médiale et latérale du muscle orbiculaire pré tarsal de la paupière supérieure et dans la partie latérale du muscle orbiculaire pré tarsal de la paupière inférieure.

En général, l'effet commence à se faire sentir dans les trois jours suivant l'injection et il atteint son maximum de 1 à 2 semaines après le traitement. Les effets du traitement durent environ trois mois, après quoi les injections doivent être répétées indéfiniment.

La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités par œil. Au moment des traitements subséquents, on peut augmenter la dose jusqu'au double si la réponse au premier traitement se révèle insuffisante (c.-à-d. si l'effet ne dure pas plus de deux mois). Cependant, il semble que les injections de plus de 5,0 U par point d'injection ne procurent que peu de bienfaits. Lorsque BOTOX® est utilisé pour traiter le blépharospasme, le patient peut acquérir une certaine tolérance à la toxine si les traitements sont administrés plus d'une fois tous les trois mois, mais il est rare que l'effet soit permanent.

La dose cumulative de BOTOX® pour le traitement du blépharospasme sur une période de deux mois ne devrait pas dépasser 200 U.

En évitant d'injecter la toxine à proximité du muscle élévateur de la paupière supérieure, on peut diminuer les complications du ptosis. De même, en évitant les injections dans la partie médiale du muscle de la paupière inférieure et en réduisant ainsi la diffusion dans le muscle oblique inférieur, on peut diminuer les complications de la diplopie.

Strabisme :

BOTOX® est conçu pour être injecté dans les muscles extra-oculaires et l'activité électrique enregistrée par la pointe de l'aiguille d'injection est utilisée comme guide pour le positionnement dans le muscle cible. Il est déconseillé de tenter une injection sans exposition chirurgicale ni guidage électromyographique. Les médecins doivent bien connaître les techniques électromyographiques.

Pour préparer l'œil à recevoir l'injection de BOTOX®, on recommande d'administrer plusieurs gouttes d'anesthésique local et de décongestionnant oculaire quelques minutes avant l'injection.

Remarque : Le volume de BOTOX® qu'on recommande d'injecter pour traiter le strabisme est de 0,05 mL à 0,15 mL par muscle.

Les doses initiales de BOTOX® dilué (voir le tableau de dilution [tableau 6]) commencent généralement à paralyser les muscles dans lesquels elles ont été injectées un ou deux jours après l'injection, la paralysie devenant plus intense au cours de la première semaine. Cette dernière dure de 2 à 6 semaines et disparaît progressivement dans une période de temps équivalente. Les surcorrections qui durent plus de six mois sont rares.

Environ la moitié des patients auront besoin de doses supplémentaires en raison de la paralysie insuffisante du muscle après la première dose, en raison de facteurs mécaniques comme des déviations ou des restrictions importantes ou en raison d'une absence de fusion motrice binoculaire pour stabiliser l'alignement.

- I. Doses initiales en unités (abréviation : U). Utilisez les doses les plus faibles indiquées pour traiter les petites déviations. Utilisez les doses les plus fortes uniquement pour traiter les grandes déviations.

- A. Muscles verticaux et strabisme horizontal de moins de 20 dioptries prismatiques : de 1,25 U à 2,5 U dans un muscle quelconque.
 - B. Strabisme horizontal de 20 à 50 dioptries prismatiques : de 2,5 U à 5,0 U dans un muscle quelconque.
 - C. Paralysie du nerf VI persistant un mois ou plus : de 1,25 U à 2,5 U dans le muscle droit interne de l'œil.
- II. Doses subséquentes contre le strabisme résiduel ou récurrent.
- A. Il est recommandé d'examiner de nouveau les patients de 7 à 14 jours après chaque injection afin d'évaluer les effets de la dose administrée.
 - B. Les patients dont le muscle ciblé est suffisamment paralysé et qui ont besoin d'injections supplémentaires doivent recevoir une dose comparable à la première.
 - C. Dans le cas des patients dont le muscle ciblé n'est pas complètement paralysé, les doses subséquentes peuvent être augmentées jusqu'au double comparativement à la dose précédente.
 - D. Les injections subséquentes ne doivent pas être administrées avant que les effets de la dose précédente se soient dissipés, comme le montre le rétablissement appréciable de la fonction du muscle ayant reçu l'injection et des muscles adjacents.
 - E. La dose maximale recommandée pour une seule injection dans un muscle quelconque est de 25 U.
 - F. Le volume de BOTOX[®] qu'on recommande d'injecter pour traiter le strabisme est de 0,05 mL à 0,15 mL par muscle.

Dystonie cervicale (torticolis spasmodique) :

Plusieurs schémas posologiques ont été utilisés dans les essais cliniques pour traiter la dystonie cervicale à BOTOX[®]. La posologie doit être adaptée en fonction des éléments suivants : la position de la tête et du cou du patient, le siège de la douleur et de l'hypertrophie musculaire, le poids du patient ainsi que sa réaction au médicament. Dans les premiers essais cliniques contrôlés menés pour établir l'innocuité et l'efficacité du médicament pour le traitement de la dystonie cervicale, les doses de BOTOX[®] dilué variaient de 140 U à 280 U. Cependant, dans la pratique clinique, des doses de 200 U à 360 U se sont révélées efficaces.

On peut utiliser une aiguille de calibre 25, 27 ou 30 pour l'injection dans les muscles superficiels, et une aiguille de calibre 22 pour l'injection dans les muscles plus profonds. Dans le cas de la dystonie cervicale, le recours au guidage électromyographique peut être utile pour isoler les muscles concernés.

Les points d'injection multiples permettent un contact plus uniforme de BOTOX® avec les zones innervées du muscle dystonique et ils sont particulièrement utiles dans le cas des grands muscles. Le nombre optimal de points d'injection dépend de la grosseur du muscle devant être chimiquement dénervé.

Une amélioration clinique se manifeste généralement dans les deux premières semaines suivant l'injection. Les bienfaits cliniques optimaux se font généralement sentir environ six semaines après l'injection. Lorsque l'effet clinique de l'injection précédente diminue, une nouvelle dose doit être administrée à une fréquence ne dépassant pas une injection tous les deux mois. Dans les essais cliniques, l'intervalle entre les injections variait considérablement, allant de 2 à 32 semaines, avec une durée habituelle de 12 à 16 semaines, selon les symptômes et les réactions de chaque patient.

La dose cumulative maximale pour le traitement de la dystonie cervicale ne devrait pas dépasser 360 U sur une période de trois mois.

Le tableau 2 constitue un guide posologique des injections de BOTOX® pour le traitement de la dystonie cervicale.

Tableau 2 : Guide posologique pour le traitement de la dystonie cervicale		
Classification	Groupes musculaires	Posologie totale; nombre de points d'injection
Type I Tête tournée du côté de l'élévation de l'épaule	Sterno-cléido-mastoïdien Angulaire Scalène Splénus de la tête Trapèze	De 50 à 100 U; au moins 2 points d'injection 50 U; de 1 à 2 points d'injection De 25 à 50 U; de 1 à 2 points d'injection De 25 à 75 U; de 1 à 3 points d'injection De 25 à 100 U; de 1 à 8 points d'injection
Type II Tête seulement tournée	Sterno-cléido-mastoïdien	De 25 à 100 U; au moins 2 points d'injection si > 25 U sont administrées
Type III Tête inclinée du côté de l'élévation de l'épaule	Sterno-cléido-mastoïdien Angulaire Scalène Trapèze	De 25 à 100 U; dans le bord postérieur; au moins 2 points d'injection si > 25 U sont administrées De 25 à 100 U; au moins 2 points d'injection De 25 à 75 U; au moins 2 points d'injection De 25 à 100 U; de 1 à 8 points d'injection
Type IV Spasme bilatéral du muscle cervical postérieur avec élévation de certains muscles du visage	Splénus de la tête et du cou	De 50 à 200 U; de 2 à 8 points d'injection, traiter les deux côtés

Ces renseignements sont destinés à vous guider au moment de la première injection. L'ampleur de l'hypertrophie musculaire et les groupes musculaires visés par la posture dystonique peuvent évoluer avec le temps, de sorte qu'il peut être nécessaire de modifier la dose de toxine à injecter et de traiter d'autres muscles. La posologie exacte et les points d'injection doivent être adaptés à chaque patient.

Spasticité focale :

Membres supérieurs :

La posologie exacte et le nombre de points d'injection doivent être adaptés à chaque patient en fonction de la taille et du nombre des muscles touchés ainsi que de l'endroit où ils se trouvent, de la gravité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale et de la réponse du patient au traitement précédent. Pendant les essais cliniques, les doses ne dépassaient pas 360 U réparties entre les muscles choisis (habituellement les muscles fléchisseurs du coude, du poignet et des doigts) au cours d'une même séance de traitement.

Le tableau 3 constitue un guide posologique des injections de BOTOX® pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC.

Tableau 3 : Guide posologique pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC	
Muscle	Posologie totale; nombre de points d'injection
Biceps brachial	De 100 à 200 U; jusqu'à 4 points d'injection
Fléchisseur commun profond des doigts	De 15 à 50 U; de 1 à 2 points d'injection
Fléchisseur commun superficiel des doigts	De 15 à 50 U; de 1 à 2 points d'injection
Grand palmaire	De 15 à 60 U; de 1 à 2 points d'injection
Cubital antérieur	De 10 à 50 U; de 1 à 2 points d'injection
Adducteur du pouce	20 U; de 1 à 2 points d'injection
Long fléchisseur du pouce	20 U; de 1 à 2 points d'injection

Dans les essais cliniques contrôlés et ouverts non contrôlés, des doses généralement comprises entre 200 et 240 unités et allant jusqu'à 360 unités réparties entre les muscles choisis ont été administrées au cours d'une même séance de traitement.

Dans les essais cliniques contrôlés, les patients étaient suivis pendant 12 semaines après un seul traitement. Une amélioration du tonus musculaire se manifestait dans les deux semaines suivant le traitement, l'effet maximum se faisant généralement sentir de quatre à six semaines après le traitement. Dans un essai de prolongation ouvert et non contrôlé, la plupart des patients ont reçu une nouvelle injection après un intervalle de 12 à 16 semaines, une fois que l'effet sur le tonus musculaire avait diminué. Ces patients ont reçu jusqu'à 4 injections représentant une dose cumulative maximale de 960 unités sur une période de 54 semaines. Si le médecin traitant le juge à propos, une nouvelle dose peut être administrée lorsque l'effet de l'injection précédente diminue. Cette nouvelle injection ne doit pas être administrée avant 12 semaines. Le degré de spasticité musculaire et les caractéristiques de cette spasticité au moment de la nouvelle injection peuvent faire en sorte qu'il soit nécessaire de modifier la dose de BOTOX® à injecter et de traiter d'autres muscles. La dose efficace la plus faible doit être administrée.

On peut utiliser une aiguille de calibre 25, 27 ou 30 pour l'injection dans les muscles superficiels, et une aiguille de calibre 22 pour l'injection dans les muscles plus profonds. Dans le cas de la spasticité focale, le recours au guidage électromyographique ou aux techniques de stimulation nerveuse peut être utile pour isoler les muscles concernés.

Les points d'injection multiples permettent un contact plus uniforme de BOTOX® avec les zones innervées du muscle et ils sont particulièrement utiles dans le cas des grands muscles.

Membres inférieurs :

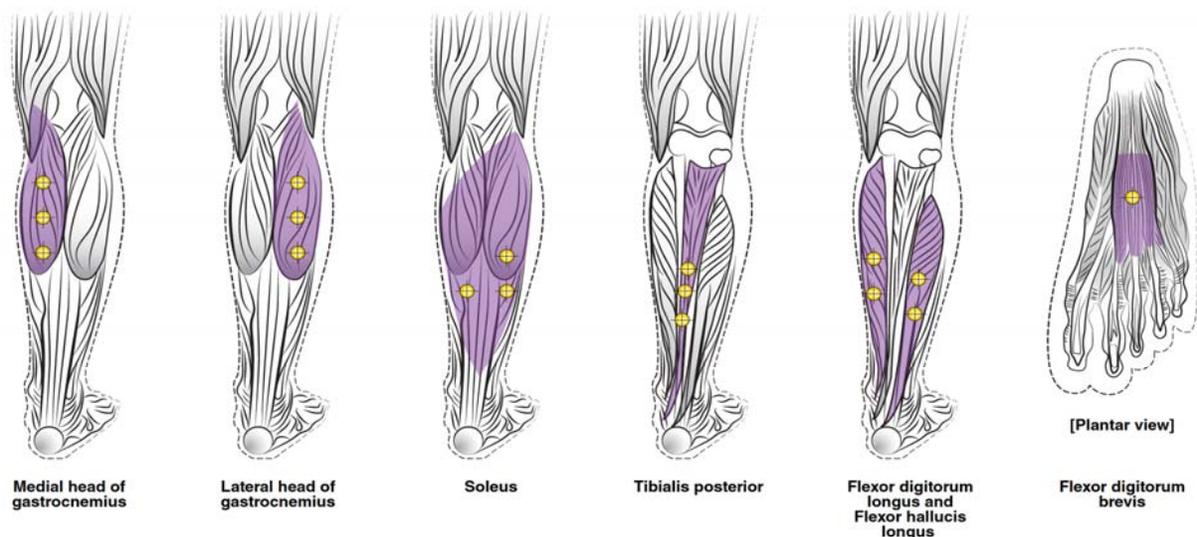
La dose recommandée pour traiter, chez l'adulte, la spasticité des membres inférieurs touchant la cheville et les orteils est de 300 à 400 unités réparties entre un maximum de six muscles (muscle jumeau, muscle soléaire, muscle tibial postérieur, muscle long fléchisseur de l'hallux, muscle long fléchisseur des orteils et muscle court fléchisseur des orteils) (voir le tableau 4 et la figure 1 ci-dessous).

Si le médecin traitant le juge à propos, il peut répéter le traitement à BOTOX® lorsque l'effet de l'injection précédente a diminué mais, de façon générale, il ne doit pas le faire moins de 12 semaines après cette précédente injection.

Tableau 4 : Doses de BOTOX® par muscle pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'adulte²⁰²

Muscle	Dose recommandée Nombre total d'unités; nombre de points d'injection
Muscle jumeau Chef médial Chef latéral	75 unités; 3 points 75 unités; 3 points
Muscle soléaire	75 unités; 3 points
Muscle tibial postérieur	75 unités; 3 points
Muscle long fléchisseur de l'hallux	50 unités; 2 points
Muscle long fléchisseur des orteils	50 unités; 2 points
Muscle court fléchisseur des orteils	25 unités; 1 point

Figure 1 : Points d'injection pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'adulte



Chef médial du muscle jumeau	Chef latéral du muscle jumeau	Muscle soléaire	Muscle tibial postérieur	Muscle long fléchisseur des orteils et muscle long fléchisseur de l'hallux	(Vue plantaire) Muscle court fléchisseur des orteils
------------------------------	-------------------------------	-----------------	--------------------------	--	---

Pied bot équin :

Pour traiter le pied bot équin résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale, on injecte une solution de BOTOX[®] dilué à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 23 à 26. Lors d'essais cliniques, la dose totale de 4 U/kg était administrée en injectant BOTOX[®] à deux endroits dans les chefs médial et latéral des muscles jumeaux du (des) membre(s) inférieur(s) touché(s). Chez les patients atteints de diplégie, la dose initiale totale recommandée est de 6 unités/kg de poids corporel réparties entre les membres touchés.

Une amélioration clinique se manifeste généralement dans les deux premières semaines suivant l'injection. Lorsque l'effet clinique de l'injection précédente diminue, une nouvelle dose doit être administrée à une fréquence ne dépassant pas une injection tous les trois mois. La durée moyenne de l'effet thérapeutique signalée dans un essai clinique ouvert effectué auprès de 207 patients était de 3,1 à 3,6 mois. Dans cette étude, même si la dose était de 4 U/kg, le nombre d'unités injectées ne dépassait pas 200 U.

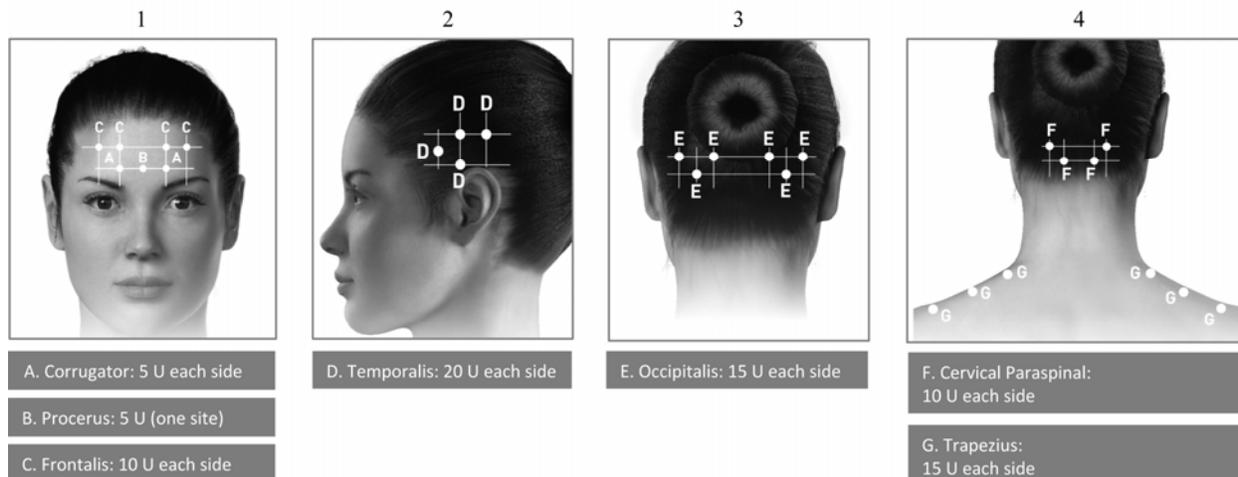
Hyperhidrose axillaire primaire :

BOTOX[®] est reconstitué à l'aide d'une solution saline à 0,9 %, stérile et sans agent de conservation (100 U/4,0 mL). En se servant d'une aiguille de calibre 30, on administre par injection intradermique 50 U de BOTOX[®] (2,0 mL) que l'on distribue de façon égale dans plusieurs points d'injection (de 10 à 15) distants d'environ 1 à 2 cm les uns des autres dans la zone hyperhidrotique de l'aisselle. La zone hyperhidrotique peut être définie à l'aide des techniques de coloration conventionnelles, comme le test de Minor à l'amidon iodé.

Migraine chronique :

La dilution recommandée est de 200 U/4 mL ou de 100 U/2 mL, pour une concentration finale de 5 U par 0,1 mL (veuillez consulter le tableau de dilution [tableau 6]). La dose recommandée pour le traitement de la migraine chronique est de 155 U administrées par voie intramusculaire (IM) en injection de 0,1 mL (5 U) pratiquée dans 31 points d'injection à l'aide d'une aiguille de calibre 30 de 0,5 pouce. Les injections doivent être réparties dans sept zones musculaires précises de la tête et du cou comme l'indiquent les diagrammes 1 à 4 et le tableau 5 ci-dessous. Une aiguille de 1 pouce peut être nécessaire pour les injections dans la région cervicale chez les patients dont les muscles sont extrêmement épais. À l'exception du muscle procérus, qui n'a qu'un seul point d'injection (au milieu), tous les muscles doivent recevoir des injections bilatéralement à la dose minimale par muscle indiquée ci-dessous, la moitié étant injectée du côté gauche et l'autre moitié, du côté droit de la tête et du cou (diagrammes 1 à 4). L'intervalle recommandé entre les traitements est de 12 semaines.

Diagrammes 1 à 4 : Points d'injection recommandés pour le traitement de la migraine chronique



A. Muscles sourciliers 5 U de chaque côté	D. Muscles temporaux 20 U de chaque côté	E. Muscles occipitaux 15 U de chaque côté	F. Muscles paraspinaux cervicaux 20 U de chaque côté
B. Muscle procérus 5 U (un seul point d'injection)			G. Muscles trapèzes 15 U de chaque côté
C. Muscle frontaux 10 U de chaque côté			

Tableau 5 : Doses de BOTOX[®] par muscle pour le traitement de la migraine chronique

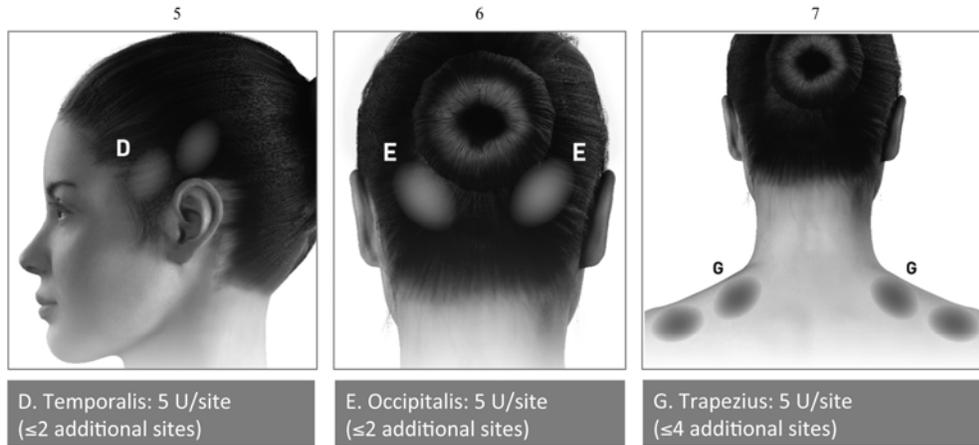
	Dose recommandée
Région de la tête et du cou	Nombre total d'unités (U) par muscle (nombre de points d'injection IM^a)
Muscle sourcilier ^b	10 U (2 points)
Muscle procérus	5 U (1 point)
Muscle frontal ^b	20 U (4 points)
Muscle temporal ^b	40 U (8 points)
Muscle occipital ^b	30 U (6 points)
Groupe de muscles paraspinaux cervicaux ^b	20 U (4 points)
Muscle trapèze ^b	30 U (6 points)
Intervalle de la dose totale :	155 U (31 points)

^a Un point d'injection IM = 0,1 mL = 5 U BOTOX[®].

^b Dose à répartir bilatéralement pour la dose minimale.

Si une ou plusieurs régions sont plus douloureuses, 3 groupes de muscles en particulier (occipitaux, temporaux et trapèzes) peuvent recevoir des injections supplémentaires facultatives, unilatéralement ou bilatéralement; les doses maximales par muscle sont indiquées dans les diagrammes 5 à 7. Cela représente une dose maximale totale de 195 U (39 sites) à administrer pour traiter la migraine chronique.

Diagrammes 5 à 7 : Groupes de muscles dans lesquels il est recommandé de pratiquer les injections facultatives pour le traitement de la migraine chronique



<p>D. Muscles temporaux 5 U/point d'injection (≤ 2 points d'injection supplémentaire)</p>	<p>E. Muscles occipitaux 5 U/point d'injection (≤ 2 points d'injection supplémentaire)</p>	<p>G. Muscles trapèzes 5 U/point d'injection (≤ 4 points d'injection supplémentaire)</p>
---	--	--

Dysfonction vésicale :

Les patients ne doivent pas être atteints d'une infection urinaire avant le traitement. Des antibiotiques prophylactiques (à l'exception des aminosides – voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) doivent être administrés 1 à 3 jours avant le traitement, le jour du traitement et 1 à 3 jours après le traitement.

Il est conseillé aux patients de cesser tout traitement antiagrégant au moins trois jours avant l'injection. Les patients sous traitement anticoagulant doivent être pris en charge de façon appropriée pour réduire le risque d'hémorragie.

Hyperactivité neurogène du détrusor associée à une affection neurologique :

On peut instiller par voie intravésicale un anesthésique local dilué avec ou sans sédation ou recourir à une anesthésie générale avant l'injection, selon la pratique habituelle préconisée par l'établissement où se fait l'intervention. Si un anesthésique local est instillé, la vessie doit être drainée et irriguée à l'aide d'une solution saline stérile avant l'injection.

La dose recommandée est de 200 unités de BOTOX®.

Reconstitution d'une fiole de 200 unités

Reconstituez une fiole de 200 unités de BOTOX® à l'aide de 6 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation et agitez doucement la fiole. Aspirez 2 mL du contenu de la fiole dans trois seringues de 10 mL chacune. Terminez la reconstitution en ajoutant 8 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation dans chacune des seringues de 10 mL et agitez-les doucement. Vous obtiendrez ainsi trois seringues de 10 mL contenant chacune 10 mL (soit environ 67 unités par seringue), pour un total de 200 unités de solution reconstituée de BOTOX®. Utilisez BOTOX® immédiatement après l'avoir reconstitué dans la seringue et jetez toute solution saline non utilisée.

Reconstitution d'une fiole de 100 unités

Reconstituez deux fioles de 100 unités de BOTOX[®], chacune à l'aide de 6 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation et agitez doucement les fioles. Aspirez 4 mL du contenu de chacune des fioles dans deux seringues de 10 mL chacune. Aspirez les 2 mL restants du contenu de chaque fiole dans une troisième seringue de 10 mL. Terminez la reconstitution en ajoutant 6 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation dans chacune des seringues de 10 mL et agitez-les doucement. Vous obtiendrez ainsi trois seringues de 10 mL contenant chacune 10 mL (soit environ 67 unités par seringue), pour un total de 200 unités de solution reconstituée de BOTOX[®]. Utilisez BOTOX[®] immédiatement après l'avoir reconstitué dans la seringue et jetez toute solution saline non utilisée.

Administration

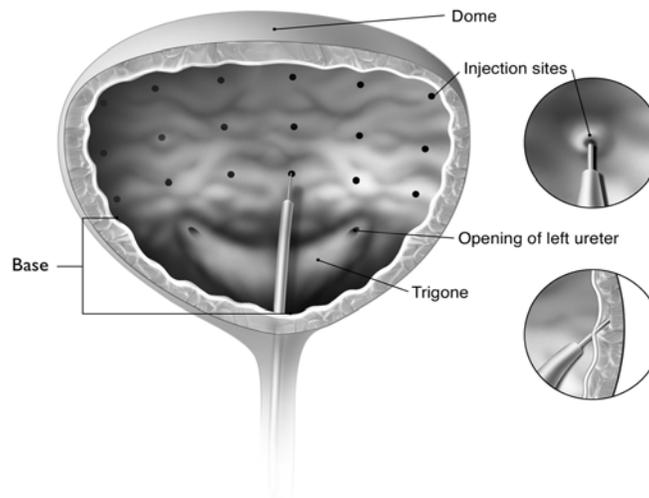
La solution reconstituée de BOTOX[®] (200 unités/30 mL) est injectée dans le détrusor à l'aide d'un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. On doit instiller dans la vessie une quantité suffisante de solution saline pour bien voir les injections, tout en évitant de trop la distendre.

Avant de commencer les injections, il faut remplir (amorcer) l'aiguille d'injection d'environ 1 mL de solution reconstituée (selon la longueur de l'aiguille) pour en retirer l'air.

L'aiguille doit être insérée à une profondeur d'environ 2 mm dans le détrusor, et 30 injections de 1 mL chacune (volume total de 30 mL) doivent être pratiquées à environ 1 cm les unes des autres (voir la figure 2 ci-dessous). Pour la dernière injection, environ 1 mL de solution saline normale stérile doit être injectée pour que la dose complète puisse être administrée. Une fois les injections pratiquées, la solution saline injectée dans la vessie pour permettre d'en voir les parois doit être drainée. Le patient doit être gardé en observation pendant au moins 30 minutes après l'intervention.

Une amélioration clinique peut se produire dans les 2 semaines suivant l'intervention. On peut envisager de pratiquer de nouvelles injections chez le patient lorsque l'effet clinique des injections précédentes a diminué (la durée médiane de l'effet dans les essais cliniques de phase III était de 256 à 295 jours [de 36 à 42 semaines] pour BOTOX[®] à raison de 200 unités), mais ces nouvelles injections ne doivent pas être faites moins de 3 mois après les dernières injections vésicales. D'après les données sur les patients qui ont été traités uniquement à BOTOX[®] administré à raison de 200 unités depuis les études pivots jusqu'à l'étude de prolongation ouverte (n = 174), la durée médiane globale de la réponse a été de 253 jours (environ 36 semaines).

Figure 2 : Schéma d'injection dans les cas d'injections intradétrusoriennes



Hyperactivité vésicale :

On peut instiller par voie intravésicale un anesthésique local dilué, avec ou sans sédation, avant l'injection, selon la pratique habituelle préconisée par l'établissement où se fait l'intervention. Si un anesthésique local est instillé, la vessie doit être drainée et irriguée à l'aide d'une solution saline stérile avant l'injection.

La dose recommandée est de 100 unités de BOTOX[®]. La dilution recommandée est de 100 U/10 mL à l'aide de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation (veuillez consulter le tableau de dilution [tableau 6]). Jetez toute solution saline non utilisée.

La solution reconstituée de BOTOX[®] (100 unités/10 mL) est injectée dans le détrusor à l'aide d'un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. On doit instiller dans la vessie une quantité suffisante de solution saline pour bien voir les injections, tout en évitant de trop la distendre.

Avant de commencer les injections, il faut remplir (amorcer) l'aiguille d'injection d'environ 1 mL de solution reconstituée de BOTOX[®] (selon la longueur de l'aiguille) pour en retirer l'air.

L'aiguille doit être insérée à une profondeur d'environ 2 mm dans le détrusor, et 20 injections de 0,5 mL chacune (volume total de 10 mL) doivent être pratiquées à environ 1 cm les unes des autres (voir la figure 2 ci-dessus). Pour la dernière injection, environ 1 mL de solution saline normale stérile doit être injectée pour que la dose complète puisse être administrée. Une fois les injections pratiquées, la solution saline injectée dans la vessie pour permettre d'en voir les parois ne doit pas être drainée afin de vérifier la capacité du patient à uriner avant de quitter la clinique. Le patient doit être gardé en observation pendant au moins 30 minutes après l'intervention et jusqu'à une miction spontanée. Le volume urinaire résiduel postmictionnel doit être évalué dans les deux semaines suivant le traitement et le recours au sondage intermittent propre (SIP) doit être initié au besoin.

Une amélioration clinique peut se produire dans les 2 semaines suivant l'intervention. On peut envisager de pratiquer de nouvelles injections chez le patient lorsque l'effet clinique des

injections précédentes a diminué (la durée médiane de l'effet dans les essais cliniques de phase 3 était de 166 jours [environ 24 semaines]), mais ces nouvelles injections ne doivent pas être faites moins de 3 mois après les dernières injections vésicales. D'après les données sur les patients qui ont été traités uniquement à BOTOX® administré à raison de 100 unités depuis les études pivots jusqu'à l'étude de prolongation ouverte (n = 438), la durée médiane globale de la réponse a été d'environ 212 jours (environ 30 semaines).

Absence de réponse :

Plusieurs raisons peuvent expliquer qu'un patient réponde peu ou pas au traitement à BOTOX®. Citons, entre autres, une mauvaise posologie, un mauvais choix des muscles à traiter, des muscles inaccessibles à l'injection, des anomalies structurelles sous-jacentes comme des contractures musculaires ou des troubles osseux, un changement au niveau des muscles touchés, la perception qu'a le patient des bienfaits par rapport aux premiers résultats obtenus, une mauvaise conservation ou reconstitution ainsi que des anticorps neutralisant la toxine botulinique. Un anticorps neutralisant est un anticorps qui inactive l'activité biologique de la toxine. Cependant, certains patients ont continué de répondre au traitement tout en ayant des anticorps neutralisants; la proportion de patients qui cessent de répondre à la toxine botulinique et qui ont un taux d'anticorps neutralisants démontrable est faible.

Les facteurs essentiels à la production d'anticorps neutralisants sont la fréquence et la dose d'injection. Certains patients atteints de dystonie cervicale ont acquis une immunité à la toxine botulinique quand celle-ci a été injectée à des intervalles de deux à trois semaines à des doses dépassant 300 unités sur une période de 30 jours. Lorsque BOTOX® est utilisé pour traiter le blépharospasme, le patient peut acquérir une certaine tolérance à la toxine si les traitements sont administrés plus d'une fois tous les trois mois. Pour réduire les risques de formation d'anticorps neutralisants, il est recommandé de ne pas injecter le produit à des intervalles de moins de deux mois. En général, la dose ne doit pas dépasser 360 U au cours d'une période de trois mois. Pour le traitement du blépharospasme, la dose cumulative de BOTOX® au cours d'une période de deux mois ne doit pas dépasser 200 U. Parmi 496 patients atteints de migraine chronique chez qui des prélèvements ont été effectués, aucun n'a présenté d'anticorps neutralisants.

Lorsqu'un patient ne répond pas aux injections de BOTOX®, nous recommandons la ligne de conduite suivante :

- 1) attendre que s'écoule l'intervalle normal du traitement;
- 2) examiner les raisons ci-dessus pouvant expliquer l'absence de réponse;
- 3) plus d'une cure peut être envisagée avant de classer le patient comme ne répondant pas au traitement;
- 4) analyser le sérum du patient pour déceler la présence d'anticorps neutralisants.

Dose oubliée

Les doses oubliées peuvent être administrées au premier moment opportun.

Administration générale

On prépare l'injection de BOTOX® en aspirant dans une seringue à tuberculine stérile de 1,0 mL une quantité de toxine correctement diluée (voir le tableau de dilution ci-dessous [tableau 6]),

légèrement supérieure à la dose prévue. Une fois les bulles d'air expulsées du corps de la seringue, on peut fixer à celle-ci l'aiguille à injection pour électromyographie, de préférence une aiguille de calibre 27 d'une longueur de 1,5 pouce (3,81 cm). On expulse par l'aiguille, dans un contenant à déchets approprié, le volume d'injection excédant la dose prévue pour garantir la perméabilité de l'aiguille et pour confirmer l'absence de fuite par la seringue et l'aiguille. On doit utiliser chaque fois une aiguille et une seringue neuves et stériles pour diluer ou aspirer le médicament de la fiole de BOTOX®.

Reconstitution générale:

Produits pour administration parentérale :

Pour reconstituer BOTOX® lyophilisé, utilisez une solution saline stérile normale sans agent de conservation; le seul diluant recommandé est la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Aspirez la bonne quantité de diluant dans une seringue de taille suffisante. Comme la formation de bulles ou toute agitation violente provoquant un bouillonnement dénature BOTOX®, injectez doucement le diluant dans la fiole. Jetez la fiole si un vide n'aspire pas le diluant dans la fiole. Inscrivez la date et l'heure de la reconstitution dans l'espace prévu sur l'étiquette. BOTOX® doit être administré dans les vingt-quatre heures suivant sa reconstitution.

Pendant cette période, la solution reconstituée de BOTOX® doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). La solution reconstituée doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule. Avant d'être administrés et chaque fois que la solution et le contenant le permettent, les médicaments pour administration parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour déceler toute trace de particules et de coloration anormale.

Tableau 6 : Dilution			
Quantité de diluant ajoutée (Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %)	Dose résultante (unités par 0,1 mL)		
	Fiole de 50 U	Fiole de 100 U	Fiole de 200 U
1,0 mL	5,0 U	10,0 U	20,0 U
2,0 mL	2,5 U	5,0 U	10,0 U
4,0 mL	1,25 U	2,5 U	5,0 U
8,0 mL	-	1,25 U	2,5 U
10,0 mL	-	1 U	2 U

Remarque : Ces dilutions sont calculées pour un volume d'injection de 0,1 mL. Il est également possible de diminuer ou d'augmenter la dose de BOTOX® en administrant un volume d'injection plus petit ou plus grand (c.-à-d. de 0,05 mL [diminution de la dose de 50 %] à 0,15 mL [augmentation de la dose de 50 %]).

Pour connaître la technique de reconstitution pour les injections pratiquées par voie intradétrusorienne dans les cas d'hyperactivité neurogène du détrusor, veuillez consulter la section intitulée **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Hyperactivité neurogène du détrusor.**

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage ou d'erreur d'injection, de plus amples renseignements peuvent être obtenus en communiquant avec Allergan Inc. au 1-800-433-8871.

La surdose est relative dans le cas de BOTOX[®] car elle dépend de la dose, du point d'injection et des propriétés des tissus sous-jacents. Les signes et les symptômes de surdosage ne se manifestent pas immédiatement après l'injection. L'administration de doses excessives peut entraîner une paralysie neuromusculaire locale, ou éloignée, généralisée et profonde. En cas d'injection accidentelle ou d'ingestion par voie orale ou si l'on soupçonne un surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale pendant plusieurs semaines pour déceler tout signe ou symptôme évolutif d'une faiblesse musculaire qui pourrait être locale ou dans une région éloignée du point d'injection, notamment un ptosis, une diplopie, un trouble de la déglutition ou de la parole, une faiblesse généralisée ou une insuffisance respiratoire. Une évaluation médicale plus approfondie du patient doit être envisagée et un traitement médical adapté pouvant comprendre une hospitalisation doit être immédiatement instauré.

Si les muscles de l'oropharynx et de l'œsophage sont touchés, une aspiration pourrait se produire et causer une pneumonie de déglutition. Si une paralysie ou une faiblesse importante des muscles respiratoires survient, une intubation et une ventilation assistée peuvent être nécessaires jusqu'au rétablissement du patient. Les soins de soutien peuvent comprendre le recours à la trachéostomie et (ou) la ventilation mécanique prolongée en plus d'autres soins de soutien généraux.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

BOTOX[®] (toxine botulinique de type A injectable) est une forme stérile et lyophilisée du complexe purifié de neurotoxine botulinique de type A, produite à partir de la souche Hall de *Clostridium botulinum* cultivée dans un milieu contenant de l'amine N-Z, du glucose et de l'extrait de levure. Cette solution est ensuite purifiée. On obtient alors un complexe cristallin composé de la neurotoxine, d'une protéine non toxique et de quatre hémagglutinines principales.

BOTOX[®] bloque la conduction d'influx au niveau du fuseau neuromusculaire en se fixant sur les sites récepteurs des terminaisons nerveuses motrices, en pénétrant dans ces terminaisons nerveuses et en inhibant la libération de l'acétylcholine. L'injection intramusculaire de BOTOX[®] à des doses thérapeutiques produit une dénervation chimique partielle du muscle, entraînant une paralysie musculaire localisée. Lorsque le muscle est chimiquement dénervé, il peut s'atrophier, un bourgeonnement axonal peut se produire et des récepteurs à l'acétylcholine extrajonctionnels peuvent se développer. Tout indique qu'une réinnervation du muscle peut survenir, inversant ainsi la faiblesse musculaire induite par l'injection localisée de BOTOX[®]. Dans les neurones sensitifs, BOTOX[®] inhibe la libération des neurotransmetteurs sensitifs (p. ex., substance P, CGRP) et exerce une régulation négative sur l'expression des récepteurs

présents à la surface des cellules (p. ex., TRPV1). En outre, BOTOX[®] prévient et inverse la sensibilisation dans les neurones sensitifs nociceptifs.

Une fois les injections pratiquées par voie intradétrusorienne, BOTOX[®] agit sur les voies efférentes de l'activité du détrusor en inhibant la libération de l'acétylcholine. De plus, BOTOX[®] inhibe les neurotransmetteurs afférents et les voies sensitives.

La principale procédure adoptée en vue de la distribution de BOTOX[®] comprend un essai de détermination de l'activité du médicament réalisé sur des cellules qui vise à établir l'activité du médicament par rapport à une norme de référence. Cet essai est propre au produit BOTOX[®] de Allergan. Une unité Allergan (U) de BOTOX[®] correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. En raison des détails particuliers de cette méthode, tels que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés, les unités de l'activité biologique de BOTOX[®] ne peuvent être comparées aux unités de l'activité de toute autre toxine botulinique, ni converties en unités de ces toxines. L'activité spécifique de BOTOX[®] est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines – neurotoxine.

Pharmacodynamique

L'injection de BOTOX[®] dans les muscles du cou réduit à la fois les signes objectifs et les symptômes subjectifs de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique). Ces améliorations comprennent une réduction de l'angle de rotation de la tête, une réduction de l'élévation de l'épaule, une diminution de la taille et de la force des muscles hypertrophiés et une diminution de la douleur. Selon les résultats d'études bien contrôlées, de 40 à 58 % des patients atteints de dystonie cervicale peuvent s'attendre à bénéficier d'une nette amélioration de leurs symptômes.

L'effet paralysant de l'injection de BOTOX[®] sur les muscles réduit les contractions excessives et anormales du blépharospasme associé à la dystonie.

L'hypothèse a été avancée que, dans le traitement du strabisme, l'administration de BOTOX[®] a un effet sur les paires musculaires en induisant un allongement atrophique du muscle injecté et un raccourcissement correspondant du muscle antagoniste.

Après l'injection de BOTOX[®], on a observé une augmentation de l'activité électrophysiologique neuromusculaire dans certains muscles distants. Cet effet n'est pas associé à d'autres types d'anomalies électrophysiologiques ni à des signes cliniques de faiblesse ou à des symptômes liés à l'innocuité ou à l'efficacité.

Dans le traitement du pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale, les injections de BOTOX[®] dans les muscles jumeaux de la jambe améliorent la position de la cheville (réduction de l'équinisme) et la démarche en raison d'un meilleur contact du talon avec le sol.

En ce qui concerne le traitement de l'hyperhidrose axillaire (n = 320), le taux de réponse des patients traités à BOTOX[®], fondé sur une évaluation gravimétrique, était de 95 % après la première semaine de traitement et de 82 % après la seizième semaine. La réduction moyenne de la transpiration chez les patients traités à BOTOX[®] variait de 83 % après la première semaine de traitement à 69 % après la seizième semaine. La réponse au traitement persisterait de 4 à 7 mois

(5,2 mois en moyenne) chez les patients (n = 12) recevant 50 U par aisselle. De nouvelles injections doivent être administrées lorsque les effets des injections précédentes diminuent.

Lorsque BOTOX® est injecté dans les muscles des membres supérieurs pour traiter la spasticité focale, il réduit les signes objectifs et les symptômes subjectifs de la spasticité. Les améliorations observées sont la réduction du tonus musculaire, l'augmentation de l'amplitude des mouvements et, chez certains patients, la diminution de l'incapacité associée à la spasticité.

Lorsqu'il est utilisé pour le traitement prophylactique des céphalées chez les adultes atteints de migraine chronique, BOTOX® peut agir comme un inhibiteur des neurotransmetteurs associés à la genèse de la douleur. Le mécanisme présumé de la prophylaxie de la céphalée consiste à bloquer la transmission des signaux périphériques au système nerveux central, ce qui inhibe la sensibilisation centrale, comme l'indiquent les études précliniques.

Pharmacocinétique

On croit que seule une faible quantité de la dose thérapeutique de BOTOX® est distribuée dans la circulation générale. BOTOX® ne serait pas présent dans le sang périphérique à un niveau mesurable après l'injection du médicament par voie intramusculaire ou intradermique aux doses recommandées. Les quantités recommandées de neurotoxine administrées à chaque séance de traitement n'entraîneraient pas d'effets cliniques généraux manifestes dans des régions éloignées, c'est-à-dire une faiblesse musculaire, chez les patients ne présentant aucune autre dysfonction neuromusculaire. Cependant, dans des études cliniques réalisées au moyen de techniques d'électromyographie de fibre unique, on a observé une activité électrophysiologique subtile correspondant à une inhibition neuromusculaire (c'est-à-dire un « jitter ») dans des muscles éloignés du point d'injection, mais celle-ci ne s'accompagnait d'aucun signe ni symptôme clinique d'inhibition neuromusculaire attribuable aux effets de la toxine botulinique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

- Le produit lyophilisé doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8° C ou au congélateur à une température égale ou inférieure à - 5° C.
- BOTOX® doit être administré au plus tard vingt-quatre heures après avoir été retiré du congélateur et reconstitué dans la fiole.
- Pendant ces vingt-quatre heures, la solution de BOTOX® reconstituée dans la fiole doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- La solution reconstituée doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule.
- Si la solution reconstituée de BOTOX® est de nouveau diluée dans une seringue afin de pratiquer les injections intradétrusoriennes, elle doit être utilisée immédiatement.
- Ne pas congeler la solution reconstituée.
- Au moment de l'administration, on doit confirmer l'acceptabilité du produit en vérifiant la date de péremption indiquée sur la fiole et sur l'emballage extérieur.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toutes les fioles, y compris celles qui sont périmées, et tout l'équipement utilisé en contact direct avec le médicament sont des déchets médicaux et doivent être jetés comme tels. Dans les cas où une désactivation de la toxine est souhaitée (p. ex., solution renversée), l'utilisation d'une solution d'hypochlorite diluée (à 0,5 % ou 1 %) pendant cinq minutes est recommandée avant l'élimination avec les autres déchets médicaux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BOTOX[®] est disponible en fioles stériles de 50, 100 et 200 unités (U) de toxine *Clostridium botulinum* de type A sous forme lyophilisée, sans agent de conservation. Une unité Allergan (U) correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) calculée chez la souris lorsqu'on lui injecte BOTOX[®] reconstitué par voie intrapéritonéale.

Le tableau ci-dessous indique la quantité des ingrédients contenus dans chaque fiole :

INGRÉDIENTS	Fiole de 50 U Allergan	Fiole de 100 U Allergan	Fiole de 200 U Allergan
Complexe de neurotoxine à base de toxine <i>Clostridium botulinum</i> de type A (900 kD)	50 U	100 U	200 U
Albumine sérique humaine	0,25 mg	0,5 mg	1,0 mg
Chlorure de sodium	0,45 mg	0,9 mg	1,8 mg

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : OnabotulinumtoxinA injectable

Formule moléculaire : La composition en acides aminés du complexe de neurotoxine (basée sur la moyenne de trois essais indépendants) est la suivante :

Asx₁₄₄₂Thr₄₈₅Ser₅₃₁Glx₇₁₉Pro₂₃₇Gly₃₉₅Ala₃₄₁Val₃₉₀Cys₁₀₃Met₈₄Ile₆₄₄Leu₇₁₈Tyr₄₉₉Phe₃₅₆Lys₄₈₆His₄₇Arg₂₄₁Trp₁₁₅ où Asx représente un mélange de Asn et de Asp et Glx représente un mélange de Gln et de Glu.

Masse moléculaire : 900 kD

Formule développée : Le complexe purifié de neurotoxine est un complexe de 900 kD composé d'une neurotoxine de 150 kD, d'une protéine non toxique et non hémagglutinante de 130 kD et de diverses hémagglutinines dont le poids varie de 14 à 48 kD. La neurotoxine de 150 kD est une chaîne polypeptidique simple. Le polypeptide est activé par les enzymes protéolytiques de *C. botulinum* pendant la fermentation au cours d'un processus appelé déplacement de la coupure simple brin, qui transforme la chaîne polypeptidique simple en polypeptide à double chaîne comprenant une chaîne lourde de 97 kD liée par une liaison disulfure à une chaîne légère de 53 kD. La séquence d'acides aminés complète de la neurotoxine a été dérivée d'une séquence d'ADN cloné. La neurotoxine, avant le déplacement de la coupure, comprenait 1 296 acides aminés (1 295 après la coupure de l'acide aminé N-terminal Met). Dix résidus d'acide aminé, de Leu₄₃₈ - Lys₄₄₇, sont retirés pendant le déplacement de la coupure.

La principale procédure adoptée en vue de la distribution de BOTOX[®] comprend un essai de détermination de l'activité du médicament réalisé sur des cellules qui vise à établir l'activité du médicament par rapport à une norme de référence. Cet essai est propre au produit BOTOX[®] de Allergan. Une unité Allergan (U) de BOTOX[®] correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. En raison des détails particuliers de cet essai, tels que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés, les unités de l'activité biologique de BOTOX[®] ne peuvent être comparées aux unités de toute autre toxine botulinique ou de toute toxine évaluée à l'aide de toute autre méthode particulière, ni converties en unités de ces toxines. L'activité spécifique de BOTOX[®] est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines – neurotoxine.

ESSAIS CLINIQUES

Blépharospasme

L'effet paralysant de l'injection de BOTOX® sur les muscles réduit les contractions excessives et anormales du blépharospasme associé à la dystonie.

Dans une étude, l'injection de la toxine botulinique a été évaluée chez 27 patients atteints de blépharospasme essentiel. Vingt-six (26) des patients avaient déjà été traités par le benzotropine mésylate, le clonazépam ou le baclofène, sans résultats cliniques satisfaisants. Trois de ces patients ont ensuite subi une extirpation chirurgicale, encore une fois sans résultats satisfaisants. Un patient sur les 27 n'avait jamais été traité auparavant. Vingt-cinq (25) des 27 patients ont connu une amélioration dans les 48 heures suivant l'injection de la toxine botulinique. Plus tard, chez un des autres patients, le blépharospasme a été maîtrisé par une dose plus élevée de toxine botulinique. Le dernier patient a connu seulement une légère amélioration et a continué de souffrir d'un déficit fonctionnel.

Au cours d'une étude à double insu contrôlée par placebo, 12 patients atteints de blépharospasme ont été évalués; 8 patients ont reçu la toxine botulinique et 4, un placebo. Tous les patients qui ont reçu la toxine botulinique ont vu leur état s'améliorer comparativement à aucun dans le groupe ayant reçu le placebo. Chez les patients traités par la toxine botulinique, la cote moyenne de la dystonie s'est améliorée de 72 %, la cote d'autoévaluation s'est améliorée de 61 % et la cote d'évaluation par bande vidéo s'est améliorée de 39 %. La durée moyenne des effets du traitement était de 12,5 semaines.

Dans un essai ouvert, 1 684 patients atteints de blépharospasme ont connu une amélioration d'une durée moyenne de 12,5 semaines avant d'avoir besoin d'un nouveau traitement.

Strabisme

L'hypothèse a été avancée que, dans le traitement du strabisme, l'administration de BOTOX® a un effet sur les paires musculaires en induisant un allongement atrophique du muscle injecté et un raccourcissement correspondant du muscle antagoniste.

Au cours d'un essai ouvert, 677 patients atteints de strabisme ont été traités par une ou plusieurs injections de BOTOX®. Lorsqu'on a évalué ces patients six mois ou plus après l'injection, on a constaté que l'alignement des yeux s'était amélioré de 10 dioptries prismatiques ou moins chez cinquante-cinq pour cent (55 %) d'entre eux. Ces résultats correspondent aux résultats d'autres études ouvertes menées pour cette indication.

Dystonie cervicale (torticolis spasmodique)

L'injection de BOTOX® (onabotulinumtoxinA injectable) dans les muscles du cou réduit à la fois les signes objectifs et les symptômes subjectifs de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique). Ces améliorations comprennent une réduction de l'angle de rotation de la tête, une réduction de l'élévation de l'épaule, une diminution de la taille et de la force des muscles hypertrophiés et une diminution de la douleur. Selon les résultats d'études bien contrôlées, de 40 à 58 % des patients atteints de dystonie cervicale peuvent s'attendre à bénéficier d'une nette amélioration de leurs symptômes.

Cinquante et un patients atteints de dystonie cervicale idiopathique (torticolis spasmodique) ont été évalués dans le cadre d'une étude à double insu, en groupes parallèles et contrôlée par excipient. Les patients traités à BOTOX® ont connu, en moyenne, une diminution de 8 à 12 degrés de la rotation de leur tête au repos, ce qui correspond à une diminution moyenne de 13 à 20 % respectivement. On a également observé une diminution significative de la force et de la taille du sterno-cléido-mastoïdien controlatéral et du trapèze (c.-à-d. des muscles jouant un rôle dans la rotation de la tête). Chez les patients traités par l'excipient, on a observé une diminution moyenne de seulement 0 à 4 degrés (de 0 à 6 %) de la rotation de leur tête au repos et aucune variation de la force ou de la taille des muscles. La différence de rotation de la tête chez les deux groupes de traitement était significative sur le plan statistique. Une amélioration a été signalée chez 42, 58 et 57 % des patients traités à BOTOX® 2, 6 et 12 semaines respectivement après l'injection. Une amélioration a été signalée chez 8, 8 et 17 % des patients traités par l'excipient aux mêmes moments, respectivement.

Au cours d'une étude croisée à double insu contrôlée par excipient, on a observé une diminution significative de la taille du muscle sterno-cléido-mastoïdien controlatéral permettant la rotation de la tête après l'injection de BOTOX®, comparativement à l'injection du placebo. Une analyse croisée a permis d'établir que 41 % des patients ont obtenu une évaluation globale positive de la réponse à l'injection de BOTOX® (laquelle comprenait des mesures de la rotation de la tête, de l'inclinaison de la tête, de l'antérocolis, du rétrocolis, de la durée des mouvements soutenus, de l'élévation de l'épaule ainsi que de la durée et de la gravité des tremblements), comparativement à 14 % des patients ayant reçu une injection de l'excipient.

Deux autres études croisées à double insu contrôlées par excipient ont permis d'évaluer l'efficacité de BOTOX® chez des patients atteints de dystonie cervicale. Dans l'une des études, on a observé une diminution importante de l'inconfort chez les patients traités à BOTOX®. Dans l'autre étude, les patients traités à BOTOX® ont connu une diminution moyenne de 18 % (analyse croisée) et de 30 % (analyse parallèle) de la rotation de la tête, comparativement à une diminution moyenne de 3 % (analyse croisée) et de 16 % (analyse parallèle) chez les patients traités par placebo. Dans ces deux études, l'évaluation globale de la dystonie cervicale a montré une amélioration chez les patients traités à BOTOX® par rapport à ceux traités par l'excipient.

Spasticité focale

Membres supérieurs :

Au cours d'études ouvertes et à double insu, l'efficacité de BOTOX® pour traiter la spasticité des membres supérieurs associée à un AVC été évaluée chez 387 patients exposés 531 fois au médicament.

Au cours d'une étude à double insu contrôlée par placebo d'une durée de trois mois, 126 patients atteints de spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC ont reçu entre 200 et 240 U de BOTOX® dans les muscles fléchisseurs des poignets, des doigts et des pouces. La réduction du tonus musculaire mesurée sur l'échelle d'Ashworth de 1 à 12 semaines après le traitement était plus importante sur le plan clinique chez les patients traités à BOTOX® que chez ceux ayant reçu un placebo. L'appréciation globale du médecin a montré des améliorations parallèles significatives sur le plan statistique. De plus, les patients traités à BOTOX® ont connu une amélioration importante de certaines incapacités prédéterminées et ciblées associées à la spasticité des membres supérieurs de 4 à 12 semaines après le traitement.

Dans le cadre d'études de dosage à double insu contrôlées par placebo d'une durée de trois et de quatre mois, 130 patients atteints de spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC ont reçu une dose totale de BOTOX® allant jusqu'à 300 U ou 360 U. Une amélioration du tonus musculaire des muscles fléchisseurs des poignets, des coudes et des doigts a été observée à la dose la plus élevée à différents moments dans chaque étude. L'appréciation globale du médecin a également montré que le médicament procurait à différents moments un bienfait considérable à des doses variant de 75 à 360 unités.

Membres inférieurs :

L'efficacité et l'innocuité de BOTOX® pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs ont été évaluées dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo. Cette étude a été menée auprès de 468 patients qui avaient subi un AVC au moins trois mois plus tôt (233 patients traités à BOTOX® et 235 recevant un placebo) et qui présentaient une spasticité des muscles de la cheville (score d'au moins 3 obtenu sur l'échelle d'Ashworth modifiée [Modified Ashworth Scale ou MAS] pour les muscles de la cheville). Une dose de 300 à 400 unités de BOTOX® ou un placebo ont été injectés par voie intramusculaire dans les muscles obligatoirement étudiés, soit le muscle jumeau, le muscle soléaire et le muscle tibial postérieur, et dans les muscles facultatifs, dont le muscle long fléchisseur de l'hallux, le muscle long fléchisseur des orteils, le muscle court fléchisseur des orteils, les muscles extenseurs de l'hallux et le muscle droit du fémur. Le recours au guidage électromyographique, à la neurostimulation ou à l'échographie a été nécessaire pour bien isoler les muscles devant recevoir l'injection. Les patients ont été suivis pendant 12 semaines.

Le paramètre d'évaluation primaire était la variation moyenne par rapport au départ du score obtenu sur l'échelle MAS pour les muscles de la cheville aux semaines 4 et 6, et l'un des principaux paramètres d'évaluation secondaires était l'appréciation globale moyenne de la réponse par le médecin (impression clinique globale ou ICG) aux semaines 4 et 6. L'échelle MAS fait appel à un système de cotation similaire à celui de l'échelle d'Ashworth. L'ICG permettait d'évaluer la réponse au traitement relativement à ses répercussions sur la vie du patient à l'aide d'une échelle de 9 points allant de -4 (détérioration très marquée) à +4 (amélioration très marquée).

Tableau 7 : Paramètre d'efficacité primaire et principaux paramètres d'efficacité secondaires

	BOTOX® 300 à 400 unités (ITT) (n = 233)	Placebo (n = 235)	Valeur p^{1} et 2 Différence IC à 95 %
Variation moyenne par rapport au départ du score obtenu sur l'échelle MAS pour les muscles fléchisseurs plantaires de la cheville, estimée par la méthode des moindres carrés Moyenne des semaines 4 et 6	-0,81	-0,61	0,010 -0,2 (-0,356, -0,050)
Score moyen obtenu sur l'échelle d'impression clinique globale remplie par l'investigateur, estimé par la méthode des moindres carrés Moyenne des semaines 4 et 6	0,86	0,65	0,012 0,22 (0,048, 0,383)

¹ Les valeurs p et les IC à 95 % pour les comparaisons entre les groupes ont été obtenus à partir d'un modèle d'analyse de covariance comprenant le traitement et l'établissement comme facteurs et le score obtenu sur l'échelle MAS-B pour les muscles de la cheville et le groupe de muscles recevant l'injection comme covariables. Les différences estimées étaient fondées sur les moyennes estimées par la méthode des moindres carrés.

² La méthode du « gatekeeping » a été utilisée pour limiter le taux d'erreur de type 1 dans le cas des paramètres d'évaluation secondaires multiples. Le premier paramètre d'évaluation secondaire (l'ICG) ne pouvait être significatif que si le paramètre d'évaluation primaire (le score obtenu sur l'échelle MAS-B) était significatif.

Pied bot équin

Dans le cadre d'une étude à double insu, en groupes parallèles et contrôlée par placebo d'une durée de trois mois, 145 patients ambulatoires âgés de 2 à 16 ans atteints d'infirmité motrice cérébrale ont été évalués. Ces patients présentaient une spasticité musculaire des extrémités inférieures associée à un pied bot valgus équin. Un nombre considérablement plus grand de patients traités à BOTOX® que de patients traités par placebo ont connu une amélioration de leur état. Cette amélioration était déterminée par une cote de la démarche dynamique attribuée par un médecin qui évaluait la démarche, la position de la cheville, la position de l'arrière-pied lorsque celui-ci touche le sol, la position du genou pendant la marche, le degré d'accroupissement et la vitesse de la marche. Une amélioration a été observée chez 53, 50, 60 et 54 % des patients traités à BOTOX® et chez 25, 27, 25 et 32 % des patients traités par placebo après 2, 4, 8 et 12 semaines respectivement. Les évaluations individuelles effectuées par le médecin qui établissait les cotes de la démarche dynamique ont révélé qu'un nombre considérablement plus grand de patients traités à BOTOX® que de patients traités par placebo ont connu une amélioration de leur démarche (après 2, 8 et 12 semaines) et de la position de leur cheville (après 2, 4, 8 et 12 semaines).

L'électromyographie a confirmé que BOTOX® provoque une dénervation partielle du muscle jumeau. Par contre, l'électromyographie n'a montré aucun changement significatif chez les patients traités par placebo.

Dans le cadre d'une étude ouverte de longue durée, 207 patients ont été évalués pendant une

période allant jusqu'à trois ans. Le pourcentage de patients ayant connu une amélioration selon la cote de la démarche dynamique établie par le médecin variait de 41 à 67 % durant la période de trois ans. Les évaluations individuelles effectuées par le médecin qui établissait les cotes de la démarche dynamique ont montré une amélioration significative de la démarche à chaque visite durant la période de trois ans.

Hyperhidrose axillaire primaire

Lorsqu'il est administré par injection intradermique, BOTOX[®] produit une dénervation chimique partielle des glandes sudoripares entraînant une diminution localisée de la sudation. L'efficacité et l'innocuité de BOTOX[®] dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire primaire ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo.

Au cours de l'étude, 320 adultes atteints d'hyperhidrose axillaire primaire bilatérale ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 50 unités de BOTOX[®] (n = 242) ou un placebo (n = 78). Les patients qui répondent au traitement sont définis comme ayant une diminution, par rapport au début, d'au moins 50 % de la sudation axillaire mesurée par évaluation gravimétrique à 4 semaines. À la semaine 4 post-injection, le pourcentage de répondants était de 91 % (219/242) dans le groupe traité à BOTOX[®] et de 36 % (28/78) dans le groupe recevant le placebo, $p < 0,001$. La différence des pourcentages de répondants entre le traitement à BOTOX[®] et le placebo était de 55 % (IC à 95 % = 43,3, 65,9).

Migraine chronique

BOTOX[®] a été évalué dans deux études multicentriques internationales d'une durée respective de 56 semaines. Elles comprenaient une phase à double insu de 24 semaines comportant deux cycles d'injection où BOTOX[®] était comparé à un placebo, suivie d'une phase en ouvert de 32 semaines comportant trois cycles d'injection. Les deux études cliniques de phase III ont été menées auprès de 1 384 adultes atteints de migraine chronique qui n'avaient jamais reçu ou ne recevaient en même temps aucun traitement prophylactique de la céphalée et qui avaient présenté pendant une phase préliminaire de 28 jours au moins 15 jours de céphalée dont 50 % étaient des jours de migraine ou de migraine probable et au moins 4 épisodes de céphalée. Ces patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit un placebo, soit 155 à 195 unités de BOTOX[®] en injections pratiquées toutes les 12 semaines, pour un maximum de cinq cycles d'injection. Les patients étaient autorisés à prendre des médicaments pour le traitement aigu de la céphalalgie (65,5 % des patients ont pris ces médicaments de façon excessive pendant la phase préliminaire). Le nombre (pourcentage) de patients ayant reçu des injections de BOTOX[®] dans 31 et 39 points d'injection à la semaine 12 étaient de 345/627 (55,0 %) et de 44/627 (7,0 %), respectivement.

Tableau 8 : Étude 1 de phase III* : Variation moyenne par rapport aux données de base calculée selon la méthode des moindres carrés, différences entre les groupes et intervalles de confiance à 99 % en ce qui concerne les variables d'efficacité primaires et secondaires au principal moment de l'évaluation à la semaine 24

Efficacité par période de 28 jours^c	BOTOX[®] (n = 341)	Placebo (n = 338)	Différence entre les groupes (IC à 99 %)^a	<i>p</i>^{a, b}
Fréquence des jours de céphalée	- 7,8	- 6,4	- 1,4 (de - 2,72 à - 0,09)	0,006
Fréquence des épisodes de migraine ou de migraine probable	- 5,0	- 4,5	- 0,5 (de - 1,45 à 0,50)	0,206
Fréquence des jours de migraine ou de migraine probable	- 7,6	- 6,0	- 1,6 (de - 2,91 à - 0,27)	0,002
Fréquence des épisodes de céphalée ^d	- 5,4	- 5,0	- 0,4 (de - 1,36 à 0,63)	0,344
Fréquence de la prise de médicaments pour le traitement aigu de la céphalalgie	- 10,1	- 9,8	- 0,3 (de - 3,82 à 3,12)	0,795

* Étude 191622-079 de Allergan

^a Pour limiter le taux d'erreur de type 1 à 0,05, les valeurs *p* ont été examinées par rapport à un taux de 0,01 dans le cadre d'une correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples dans le cas des 5 variables primaires ou secondaires précisés dans le protocole. Par conséquent, pour la différence entre les groupes de traitement calculée selon la méthode des moindres carrés, des intervalles de confiance à 99 % plutôt que des intervalles de confiance à 95 % sont présentés.

^b Les valeurs *p* pour les comparaisons entre les traitements ont été obtenues au moyen d'une analyse de covariance, les valeurs de départ étant les covariables. Les principaux effets dans l'analyse de covariance comprenaient les strates de traitement et de surconsommation de médicaments, où la somme des carrés de type III a été utilisée.

^c Les valeurs manquantes ont été estimées selon une méthode modifiée de la dernière observation reportée dans laquelle la dernière cote disponible obtenue par le patient multipliée par le taux de variation des cotes non manquantes obtenues par tous les autres patients s'appliquait de façon itérative au cours de périodes de temps successives.

^d Paramètre d'évaluation primaire

Tableau 9 : Étude 2 de phase III* : Variation moyenne par rapport aux données de base calculée selon la méthode des moindres carrés, différences entre les groupes et intervalles de confiance à 95 % en ce qui concerne les variables d'efficacité primaires et secondaires au principal moment de l'évaluation à la semaine 24

Efficacité par période de 28 jours^c	BOTOX[®] (n = 347)	Placebo (n = 358)	Différence entre les groupes (IC à 95 %)	p^{a, b}
Fréquence des jours de céphalée ^e	- 9,2	- 6,9	- 2,3 (de - 3,25 à - 1,31)	< 0,001
Fréquence des jours de migraine ou de migraine probable	- 8,8	- 6,5	- 2,3 (de - 3,31 à - 1,36)	< 0,001
Nombre de jours de céphalée d'intensité modérée ou forte	- 8,4	- 6,0	- 2,4 (de - 3,37 à - 1,48)	< 0,001
Nombre cumulatif total d'heures de céphalée pendant les jours de céphalée	- 134,15	- 94,54	- 39,6 (de - 58,23 à - 21,05)	< 0,001
Proportion de patients ayant obtenu un résultat définissant un impact très marqué (≥ 60) au questionnaire sur l'impact des maux de tête (HIT-6) ^d	66,3 %	76,5 %	- 10,3 % (de - 16,9 à - 3,6)	0,003
Fréquence des épisodes de céphalée	- 5,6	- 4,6	- 1,0 (de - 1,65 à - 0,33)	0,003

* Étude 191622-080 de Allergan

^a Pour limiter le taux d'erreur de type 1 dans le cas des paramètres d'évaluation secondaires multiples, la méthode du « gatekeeping » a été utilisée pour les cinq variables secondaires à la visite principale (semaine 24). Chaque variable secondaire ne pouvait être significative que si la variable primaire et chaque variable secondaire qui se classait avant elle était significative sur le plan statistique.

^b Les valeurs *p* pour les comparaisons entre les traitements ont été obtenues au moyen d'une analyse de covariance, les valeurs de départ étant les covariables. Les principaux effets dans l'analyse de covariance comprenaient les strates de traitement et de surconsommation de médicaments, où la somme des carrés de type III a été utilisée.

^c Les valeurs manquantes ont été estimées selon une méthode modifiée de la dernière observation reportée dans laquelle la dernière cote disponible obtenue par le patient multipliée par le taux de variation des cotes non manquantes obtenues par tous les autres patients s'appliquait de façon itérative au cours de périodes de temps successives.

^d Les valeurs *p* obtenues au moyen de comparaisons statistiques s'appliquent aux valeurs brutes et non aux variations par rapport aux valeurs de départ.

^e Paramètre d'évaluation primaire

Dans l'étude 1, au principal moment de l'évaluation à la semaine 24, la variation moyenne du nombre cumulatif total d'heures de céphalée pendant les jours de céphalée par rapport au début de l'étude était de - 106,7 heures dans le groupe recevant BOTOX[®] et de - 70,4 heures dans le groupe recevant le placebo. Au principal moment de l'évaluation à la semaine 24, la variation

moyenne du résultat total obtenu au questionnaire HIT-6 par rapport au début de l'étude était de - 4,7 dans le groupe recevant BOTOX[®] et de - 2,4 dans le groupe recevant le placebo en ce qui concerne l'étude 1 et de - 4,9 dans le groupe recevant BOTOX[®] et de - 2,4 dans le groupe recevant le placebo en ce qui concerne l'étude 2.

L'effet thérapeutique semblait moins important dans le sous-groupe des patients de sexe masculin (n = 188) que dans l'ensemble de la population étudiée.

Dans les essais cliniques, BOTOX[®] pour le traitement de la migraine chronique n'a pas été évalué au-delà de 5 cycles d'injection.

Hyperactivité neurogène du détrusor associée à une affection neurologique

Deux études cliniques de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées auprès de patients atteints d'incontinence urinaire causée par une hyperactivité neurogène du détrusor chez qui la miction était spontanée ou qui utilisaient une sonde vésicale. En tout, 691 patients présentant une lésion médullaire ou atteints de sclérose en plaques dont l'incontinence n'était pas prise en charge de façon satisfaisante par au moins un agent anticholinergique ont participé aux études. Ces patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir 200 unités de BOTOX[®] (n = 227), 300 unités de BOTOX[®] (n = 223) ou un placebo (n = 241).

Dans les deux études de phase III, une amélioration significative de la variable d'efficacité primaire, soit la variation de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence par rapport au début de l'étude, a été observée chez les patients recevant BOTOX[®] (à raison de 200 et de 300 unités), comparativement à ce qui a été observé chez les patients recevant le placebo, au moment de l'évaluation de la variable d'efficacité primaire à la semaine 6. Une amélioration significative des paramètres urodynamiques a été observée, y compris une augmentation de la capacité cystométrique maximale et une diminution de la pression détrusorienne maximale pendant la première contraction involontaire du détrusor. Ces paramètres d'évaluation primaires et secondaires sont présentés dans les tableaux 10 et 11 ainsi que dans les figures 3 et 4.

Il n'a pas été démontré que BOTOX[®] administré à raison de 300 unités procurait d'autres bienfaits par rapport à BOTOX[®] administré à raison de 200 unités.

Tableau 10 : Paramètres d'évaluation primaires et secondaires au début de l'étude et variation par rapport au début de l'étude dans l'étude 1 (population analysée selon le PVT avec imputation des valeurs manquantes selon la technique de la dernière observation reportée)

	BOTOX® 200 unités (n = 135)	Placebo (n = 149)	Différence entre les traitements*	p
Fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire*				
n	135	149		
Moyenne au début de l'étude	32,3	28,3		
Variation moyenne à la semaine 2	- 15,3	- 10,0	- 5,3	
Variation moyenne à la semaine 6^a	- 19,9	- 10,6	- 9,3	p < 0,001
Variation moyenne à la semaine 12	- 19,8	- 8,8	(- 13,2, - 5,4) - 11,0	
Capacité cystométrique maximale (mL)				
n	123	129		
Moyenne au début de l'étude	253,8	259,1		
Variation moyenne à la semaine 6^b	+ 135,9	+ 12,1	123,9	p < 0,001
			(89,1, 158,7)	
Pression détrusorienne maximale pendant la première contraction involontaire du détrusor (cmH₂O)				
n	41	103		
Moyenne au début de l'étude	63,1	57,4		
Variation moyenne à la semaine 6^b	- 28,1	- 3,7	- 24,4	

* Les variations moyennes, les différences entre les traitements et les valeurs *p* sont fondées sur une analyse des dernières observations reportées effectuée à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance dont la covariable était le paramètre d'évaluation hebdomadaire établi au départ et les facteurs, le groupe de traitement, l'étiologie au moment de l'admission à l'étude (lésion médullaire ou sclérose en plaques), le traitement anticholinergique concurrent au moment de la sélection et l'investigateur.

^a Paramètre d'évaluation primaire

^b Principaux paramètres d'évaluation secondaires

<p>Étude 1 = Étude 191622-515 Étude 2 = Étude 191622-516</p>
--

Tableau 11 : Paramètres d'évaluation primaires et secondaires au début de l'étude et variation par rapport au début de l'étude dans l'étude 2 (population analysée selon le PVT avec imputation des valeurs manquantes selon la technique de la dernière observation reportée)

	BOTOX® 200 unités (n = 92)	Placebo (n = 92)	Différence entre les traitements*	<i>p</i>
Fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire*				
n	92	92		
Moyenne au début de l'étude	32,5	36,7		
Variation moyenne à la semaine 2	- 18,1	- 7,9	- 10,3	
Variation moyenne à la semaine 6^a	- 19,8	- 10,8	- 9,0	<i>p</i> = 0,002
			(- 14,8, - 3,3)	
Variation moyenne à la semaine 12	- 19,6	- 10,7	- 8,9	
Capacité cystométrique maximale (mL)				
n	88	85		
Moyenne au début de l'étude	239,6	253,8		
Variation moyenne à la semaine 6^b	+ 150,8	+ 2,8	148,0	<i>p</i> < 0,001
			(101,8, 194,3)	
Pression détrusorienne maximale pendant la première contraction involontaire du détrusor (cmH₂O)				
n	29	68		
Moyenne au début de l'étude	65,6	43,7		
Variation moyenne à la semaine 6^b	- 28,7	+ 2,1	- 30,7	

* Les variations moyennes, les différences entre les traitements et les valeurs *p* sont fondées sur une analyse des dernières observations reportées effectuée à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance dont la covariable était le paramètre d'évaluation hebdomadaire établi au départ et les facteurs, le groupe de traitement, l'étiologie au moment de l'admission à l'étude (lésion médullaire ou sclérose en plaques), le traitement anticholinergique concurrent au moment de la sélection et l'investigateur.

^a Paramètre d'évaluation primaire

^b Principaux paramètres d'évaluation secondaires

Étude 1 = Étude 191622-515
Étude 2 = Étude 191622-516

Figure 3 : Variation moyenne de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans l'étude 1

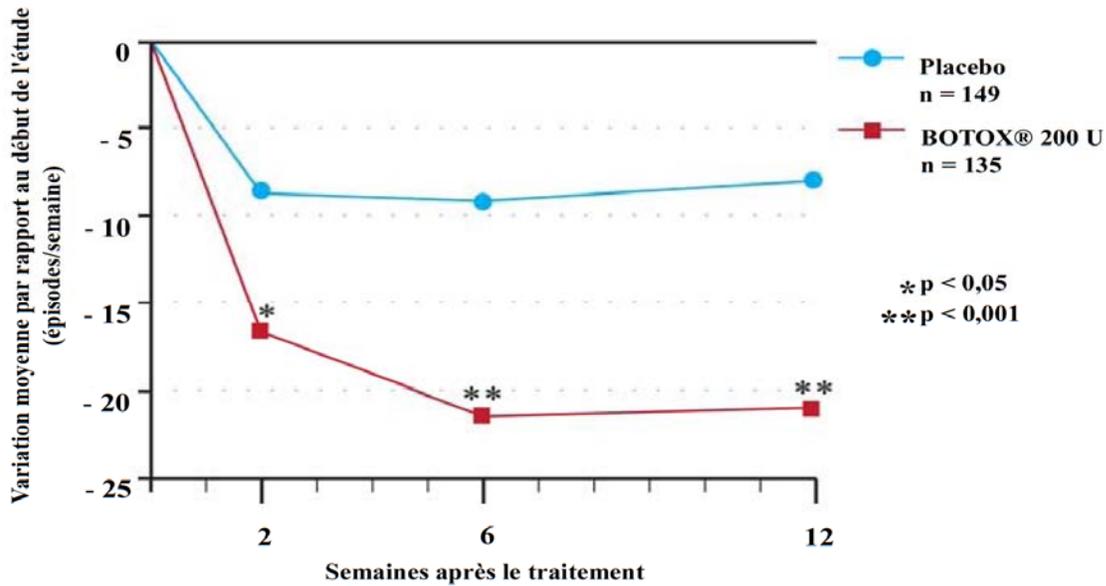
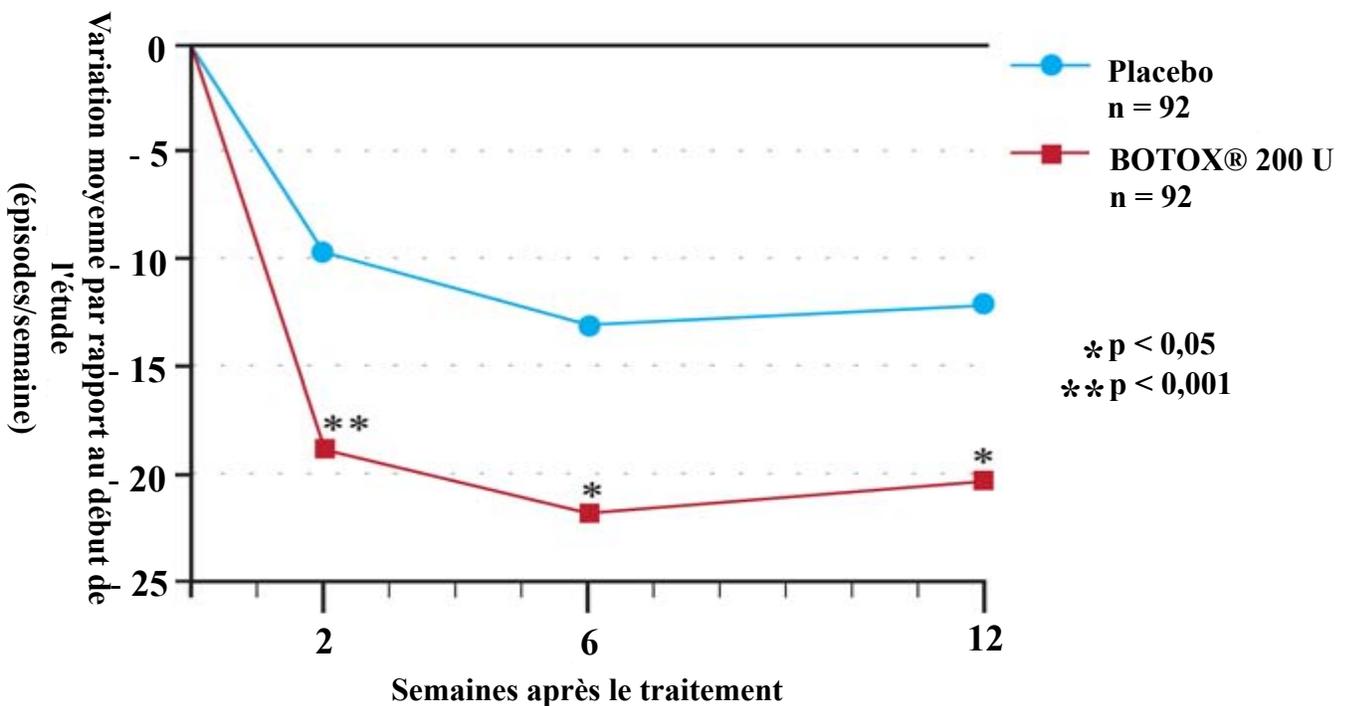


Figure 4 : Variation moyenne de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans l'étude 2



Dans les deux études pivots, la durée médiane de la réponse, qui était fondée sur la reprise du traitement demandée par le patient, était de 256 à 295 jours (de 36 à 42 semaines) dans le groupe recevant la dose de 200 unités, comparativement à 92 jours (13 semaines) dans le groupe recevant le placebo. Les critères de reprise du traitement étaient les suivants : une demande en ce sens faite par le patient, une période d'au moins 12 semaines écoulée depuis le traitement précédent et une diminution de moins de 50 % (étude 1) ou de moins de 30 % (étude 2) de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude. La durée médiane de la réponse chez les patients qui ont poursuivi le traitement pendant l'étude de prolongation ouverte et qui ont été traités uniquement à BOTOX[®] administré à raison de 200 unités (n = 174) a été de 253 jours (environ 36 semaines).

Au total, 397 patients ont été évalués dans le cadre d'une étude de prolongation à long terme. Pour tous les paramètres d'évaluation de l'efficacité, les patients ont obtenu des réponses constantes après un nouveau traitement.

Dans les études pivots, aucun des 475 patients atteints d'hyperactivité neurogène du détrusor dont les prélèvements sanguins ont été analysés ne présentait d'anticorps neutralisants. Chez les patients dont les prélèvements sanguins ont été analysés dans le cadre du programme de développement du médicament (qui comprenait l'étude de prolongation ouverte), des anticorps neutralisants se sont développés chez 3 patients sur 300 (1,0 %) ayant reçu uniquement BOTOX[®] administré à raison de 200 unités et chez 5 patients sur 258 (1,9 %) ayant reçu au moins une dose de 300 unités. Le médicament a continué de procurer un bienfait clinique à quatre de ces huit patients.

Étude menée dans le cadre des engagements post-homologation

Une étude post-homologation à double insu contrôlée par placebo a été menée chez des patients atteints de sclérose en plaques (SP) qui présentaient une incontinence urinaire causée par une hyperactivité neurogène du détrusor et qui n'étaient pas traités de façon satisfaisante par au moins un agent anticholinergique et n'utilisaient pas de sonde vésicale au début de l'étude. Ces patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir 100 unités de BOTOX[®] (n = 66) ou un placebo (n = 78).

Une amélioration significative de la variable d'efficacité primaire, à savoir la variation de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence par rapport au début de l'étude, a été observée avec BOTOX[®] (administré à raison de 100 unités), comparativement à ce qui a été observé avec le placebo, au principal moment de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 6.

Tableau 12 : Paramètre d'évaluation primaire (fréquence moyenne quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire) au début de l'étude et variation moyenne du paramètre d'évaluation primaire par rapport au début de l'étude et variation moyenne des paramètres d'évaluation secondaires par rapport au début de l'étude (population analysée selon le PVT avec imputation des valeurs manquantes selon la technique de la dernière observation reportée)

	BOTOX 100 unités (n = 66)	Placebo (n = 78)	p Différence de la moyenne estimée par la méthode des moindres carrés IC à 95 %
Fréquence moyenne quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire Moyenne (début de l'étude) Moyenne (Semaine 6) Moyenne estimée par la méthode des moindres carrés (Semaine 6)	4,18 -3,34 -3,39	4,32 -1,10 -1,07	$p < 0,001$ -2,32 (- 2,97 à - 1,66)
Capacité cystométrique maximale (mL) Moyenne (Semaine 6) Min., max. (Semaine 6)	n = 62 +127,2 -139, +449	n = 72 -1,8 -239, +221	
Pression détrusorienne maximale pendant la première contraction involontaire du détrusor (cmH ₂ O) Moyenne (Semaine 6) Min., max. (Semaine 6)	n = 25 -19,6 -170, +27	n = 51 +3,7 -85, +87	

* Les moyennes estimées par la méthode des moindres carrés, la différence des moyennes estimées par la méthode des moindres carrés entre les groupes, sa valeur p et son IC à 95 % sont fondés sur un modèle d'analyse de covariance dont les facteurs étaient le groupe de traitement et la stratification par score de propension et la covariable, la valeur au début de l'étude.

Hyperactivité vésicale

Deux études cliniques de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées auprès de patients atteints d'hyperactivité vésicale accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire, d'urgence mictionnelle et de pollakiurie. Au total, 1 105 patients, dont les symptômes n'étaient pas maîtrisés de façon satisfaisante par les anticholinergiques (réponse insatisfaisante ou intolérance aux médicaments anticholinergiques), ont été répartis aléatoirement pour recevoir 100 unités de BOTOX® (n = 557) ou un placebo (n = 548).

Dans les deux études, une amélioration significative de la variation de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence par rapport au début de l'étude a été observée chez les patients recevant BOTOX[®] (à raison de 100 unités), comparativement à ce qui a été observé chez les patients recevant le placebo, au principal moment de l'évaluation à la semaine 12, y compris la proportion de patients secs. Selon l'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques, la proportion de patients qui ont rapporté une réponse positive au traitement (leur affection s'étant « grandement améliorée » ou « améliorée ») était significativement supérieure dans le groupe traité à BOTOX[®] que dans le groupe recevant un placebo, dans les deux études. On a également observé des améliorations significatives, comparativement au placebo, dans la fréquence quotidienne des mictions, de l'urgence mictionnelle et de la nycturie. Le volume total d'urine émis par miction était également significativement plus élevé. Des améliorations significatives ont été observées dans tous les symptômes d'hyperactivité vésicale dès la semaine 2.

Le traitement à BOTOX[®] a été associé à une amélioration significative, par rapport au placebo, de la qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire d'appréciation de la qualité de vie des patients atteints d'incontinence (I-QoL) (comprenant le comportement d'évitement et de limitation, l'impact psychosocial et l'embarras social) et le questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) (portant sur l'impact de l'incontinence, les limitations fonctionnelles, sociales, physiques, les relations personnelles, les émotions, le sommeil, l'énergie et les mesures pour composer avec la sévérité).

Au total, 834 patients ont été évalués dans le cadre d'une étude de prolongation à long terme. Pour tous les paramètres d'évaluation de l'efficacité, les patients ont obtenu des réponses constantes après un nouveau traitement.

La durée médiane de la réponse après le traitement à BOTOX[®], basé sur la demande des patients pour un nouveau traitement, était de 166 jours (environ 24 semaines). Dans les trois études, les critères pour recevoir un nouveau traitement étaient les suivants : une demande du patient, au moins 12 semaines s'étaient écoulées depuis le dernier traitement et au moins 2 épisodes d'incontinence urinaire en 3 jours. La durée médiane de la réponse chez les patients qui ont poursuivi le traitement pendant l'étude de prolongation ouverte et qui ont été traités uniquement à BOTOX[®] administré à raison de 100 unités (n = 438) a été de 212 jours (environ 30 semaines).

Dans les études pivots, aucun des 615 patients (0 %) dont les prélèvements sanguins ont été analysés ne présentait d'anticorps neutralisants. Chez les patients dont les prélèvements sanguins ont été analysés dans le cadre des études pivots de phase III et de l'étude de prolongation ouverte, aucun patient sur 954 (0 %) n'a présenté d'anticorps neutralisants pendant le traitement à BOTOX[®] administré à raison de 100 unités et 3 patients sur 260 (1,2 %) en ont présenté après avoir reçu subséquemment au moins une dose de 150 unités. Le médicament a continué à procurer un bienfait clinique à l'un de ces trois patients.

Les résultats des études pivots sont présentés ci-dessous :

Tableau 13 : Paramètres d'évaluation primaires et secondaires au début de l'étude et variation par rapport au début de l'étude des données regroupées des études pivots

Paramètre d'évaluation	BOTOX® 100 unités (n = 557)	Placebo (n = 548)	p
Moment de l'évaluation			
Fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire*			
Moyenne au début de l'étude	5,49	5,39	
Variation moyenne à la semaine 2	- 2,85	- 1,21	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	- 3,11	- 1,22	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^a	- 2,80	- 0,95	< 0,001
Proportion de patients ayant une réponse positive au traitement selon l'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques (%)			
Semaine 2	64,4	34,7	< 0,001
Semaine 6	68,1	32,8	< 0,001
Semaine 12^a	61,8	28,0	< 0,001
Fréquence quotidienne de miction			
Moyenne au début de l'étude	11,99	11,48	
Variation moyenne à la semaine 2	- 1,53	- 0,78	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	- 2,18	- 0,97	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	- 2,35	- 0,87	< 0,001
Fréquence quotidienne d'épisodes d'urgence mictionnelle			
Moyenne au début de l'étude	8,82	8,31	
Variation moyenne à la semaine 2	- 2,89	- 1,35	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	- 3,56	- 1,40	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	- 3,30	- 1,23	< 0,001
Score total de l'appréciation de la qualité de vie des patients atteints d'incontinence			
Moyenne au début de l'étude	34,1	34,7	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	+ 22,5	+ 6,6	< 0,001
Questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) : Limitations fonctionnelles			
Moyenne au début de l'étude	65,4	61,2	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	- 25,4	- 3,7	< 0,001
Questionnaire KHQ : Limitations sociales			
Moyenne au début de l'étude	44,8	42,4	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	- 16,8	- 2,5	< 0,001

* Le pourcentage de patients au sec (sans incontinence) à la semaine 12 était de 27,1 % dans le groupe traité à BOTOX® et de 8,4 % dans le groupe recevant le placebo. La proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 75 % et 50 % de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début était de 46,0 % et de 60,5 % dans le groupe traité à BOTOX® comparativement à 17,7 % et 31,0 % dans le groupe recevant le placebo, respectivement.

^a Paramètres d'évaluation primaires combinés

^b Paramètres d'évaluation secondaires

^c La différence importante minimale prédéterminée par rapport au début était de +10 points pour le questionnaire I-QOL et de - 5 points pour le questionnaire KHQ.

Tableau 14 : Paramètres d'évaluation primaires et secondaires au début de l'étude et variation par rapport au début de l'étude des données de l'étude 1

Paramètre d'évaluation Moment de l'évaluation	BOTOX® 100 unités (n=280)	Placebo (n=277)	<i>p</i>
Fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire*			
Moyenne au début de l'étude	5,47	5,09	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,85	-1,09	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,05	-1,07	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^a	-2,65	-0,87	< 0,001
Proportion de patients ayant une réponse positive au traitement selon l'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques (%)			
Semaine 2	64,5	32,6	< 0,001
Semaine 6	66,9	34,7	< 0,001
Semaine 12^a	60,8	29,2	< 0,001
Fréquence quotidienne de miction			
Moyenne au début de l'étude	11,98	11,20	
Variation moyenne à la semaine 2	-1,58	-0,79	0,041
Variation moyenne à la semaine 6	-1,96	-0,98	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	-2,15	-0,91	< 0,001
Fréquence quotidienne d'épisodes d'urgence mictionnelle			
Moyenne au début de l'étude	8,54	7,85	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,83	-1,34	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,21	-1,45	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12 ^b	-2,93	-1,21	< 0,001
Score total de l'appréciation de la qualité de vie des patients atteints d'incontinence			
Moyenne au début de l'étude	36,5	37,3	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	+21,9	+6,8	< 0,001
Questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire): Limitations fonctionnelles			
Moyenne au début de l'étude	61,2	56,2	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	-24,3	-2,4	< 0,001
Questionnaire KHQ : Limitations sociales			
Moyenne au début de l'étude	40,5	39,4	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	-17,3	-3,8	< 0,001

* Le pourcentage de patients au sec (sans incontinence) à la semaine 12 était de 22,9 % dans le groupe traité à BOTOX® et de 6,5 % dans le groupe recevant le placebo. La proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 75 % et 50 % de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début était de 44,6 % et de 57,5 % dans le groupe traité à BOTOX® comparativement à 15,2 % et 28,9 % dans le groupe recevant le placebo, respectivement.

^a Paramètres d'évaluation primaires combinés

^b Paramètres d'évaluation secondaires

^c La différence importante minimale prédéterminée par rapport au début était de +10 points pour le questionnaire I-QOL et de - 5 points pour le questionnaire KHQ.

Tableau 15 : Paramètres d'évaluation primaires et secondaires au début de l'étude et variation par rapport au début de l'étude des données de l'étude 2

Paramètre d'évaluation	BOTOX® 100 unités (n = 277)	Placebo (n = 271)	p
Moment de l'évaluation			
Fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire*			
Moyenne au début de l'étude	5,52	5,70	
Variation moyenne à la semaine 2	- 2,85	- 1,34	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	- 3,18	- 1,37	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^a	- 2,95	- 1,03	< 0,001
Proportion de patients ayant une réponse positive au traitement selon l'échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques (%)			
Semaine 2	64,2	36,8	< 0,001
Semaine 6	69,3	30,9	< 0,001
Semaine 12^a	62,8	26,8	< 0,001
Fréquence quotidienne de miction			
Moyenne au début de l'étude	12,01	11,77	
Variation moyenne à la semaine 2	- 1,48	- 0,77	0,009
Variation moyenne à la semaine 6	- 2,40	- 0,97	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	- 2,56	- 0,83	< 0,001
Fréquence quotidienne d'épisodes d'urgence mictionnelle			
Moyenne au début de l'étude	9,11	8,78	
Variation moyenne à la semaine 2	- 2,95	- 1,36	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	- 3,91	- 1,35	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	- 3,67	- 1,24	< 0,001
Score total de l'appréciation de la qualité de vie des patients atteints d'incontinence			
Moyenne au début de l'étude	31,7	32,1	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	+ 23,1	+ 6,3	< 0,001
Questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) : Limitations fonctionnelles			
Moyenne au début de l'étude	69,6	66,4	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	- 26,5	- 5,0	< 0,001
Questionnaire KHQ : Limitations sociales			
Moyenne au début de l'étude	49,1	45,4	
Variation moyenne à la semaine 12^{bc}	- 16,2	- 1,3	< 0,001

* Le pourcentage de patients au sec (sans incontinence) à la semaine 12 était de 31,4 % dans le groupe traité à BOTOX® et de 10,3 % dans le groupe recevant le placebo. La proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 75 % et 50 % de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début était de 47,3 % et de 63,5 % dans le groupe traité à BOTOX® comparativement à 20,3 % et 33,2 % dans le groupe recevant le placebo, respectivement.

^a Paramètres d'évaluation primaires combinés

^b Paramètres d'évaluation secondaires

^c La différence importante minimale prédéterminée par rapport au début était de +10 points pour le questionnaire I-QOL et de - 5 points pour le questionnaire KHQ.

Figure 5 : Variation moyenne de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans les études pivots dont les données ont été regroupées

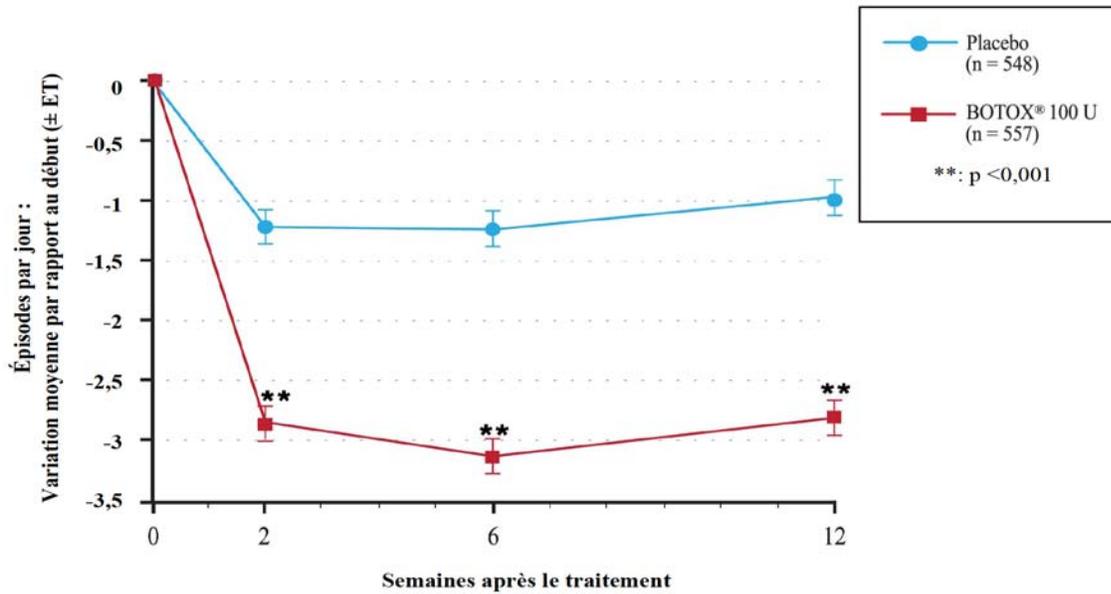


Figure 6 : Variation moyenne de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans l'étude 1

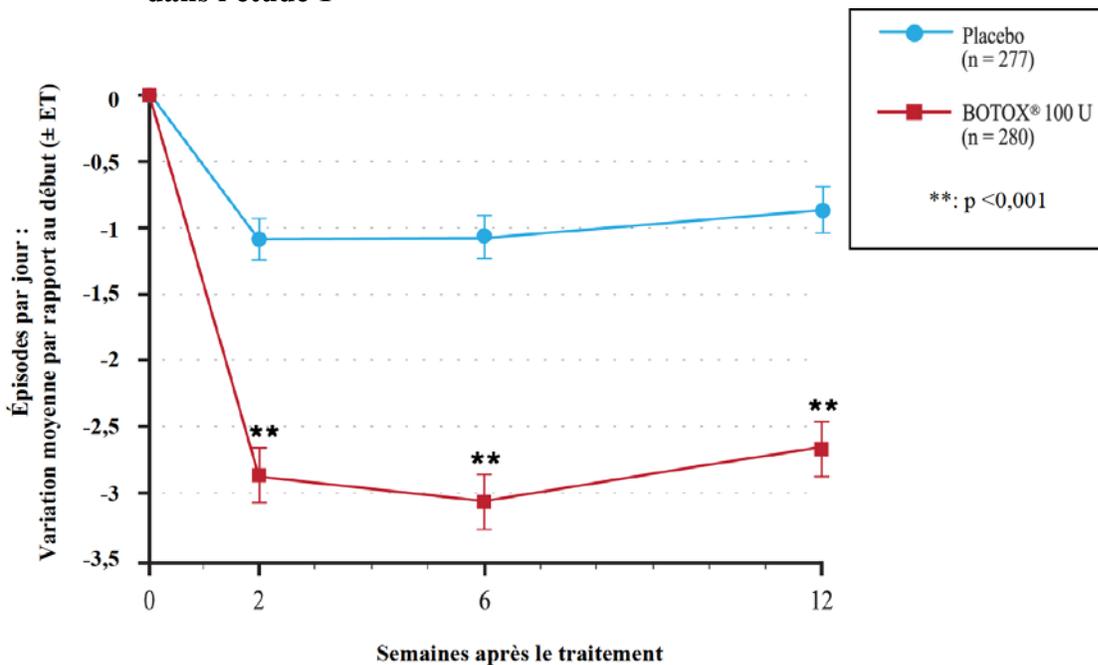
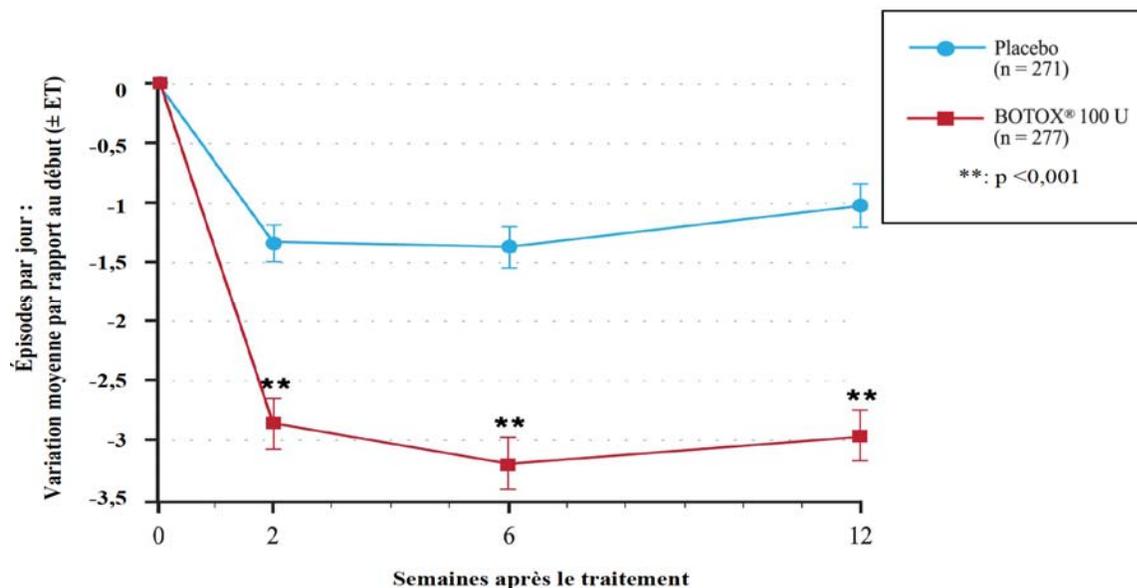


Figure 7 : Variation moyenne de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans l'étude 2



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

BOTOX® (toxine botulinique de type A injectable) bloque la transmission d'influx au niveau du fuseau neuromusculaire en se fixant sur les sites récepteurs des terminaisons nerveuses motrices, en pénétrant dans ces terminaisons nerveuses et en inhibant la libération de l'acétylcholine. Cette inhibition se produit lorsque la neurotoxine clive la protéine SNAP-25 nécessaire à l'ancrage et à la libération de l'acétylcholine par les vésicules situées dans les terminaisons nerveuses. L'injection intramusculaire de BOTOX® à des doses thérapeutiques produit une dénervation chimique partielle du muscle, entraînant une réduction localisée de l'activité musculaire et une atrophie musculaire possible. Lorsque le muscle est chimiquement dénervé, un bourgeonnement axonal peut se produire et des récepteurs à l'acétylcholine extrajonctionnels peuvent se développer. Tout indique qu'une réinnervation du muscle peut survenir, inversant ainsi la dénervation du muscle induite par l'injection localisée de BOTOX®.

TOXICOLOGIE

Études de mutagénicité :

BOTOX® (onabotulinumtoxinA injectable) ne s'est pas révélé mutagène lors du test de Ames (test de mutagénicité bactérienne) réalisé *in vitro* à une concentration maximum de 42,9 U/plaque sur des souches de *Salmonella typhimurium* et de *Escherichia coli*, avec ou sans activation métabolique. Aucune augmentation des fréquences moyennes de mutation n'a été observée dans les évaluations *in vitro* de BOTOX® à des doses aussi élevées que 43,0 U/plaque

(environ 100 000 fois la dose clinique maximale prévue qui est fondée sur une dose de 360 U pour une personne pesant 60 kg), avec ou sans activation métabolique S9 dans les cellules de mammifères AS52/XPRT. Au cours des évaluations *in vitro* de BOTOX[®], aucune aberration chromosomique ne s'est produite dans les cellules d'ovaire de hamster chinois à des doses aussi élevées que 43,0 U/kg, avec ou sans activation métabolique. Aucun effet clastogène n'a été observé au cours des tests des micronoyaux effectués *in vivo* chez la souris à des doses de BOTOX[®] aussi élevées que six ou sept fois la dose maximale prévue chez l'humain.

Toxicité pour la fertilité et la reproduction :

Une étude de la toxicité de BOTOX[®] pour la fertilité et la reproduction a été effectuée chez le rat. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé après l'injection intramusculaire de doses de BOTOX[®] de 4 U/kg (environ deux tiers de la dose maximale recommandée chez l'humain) chez le rat et de 8 U/kg chez la rate. Des doses plus élevées (8 et 16 U/kg) étaient associées à une diminution de la fertilité liée à la dose chez le rat, et la période de cohabitation augmentait légèrement à des doses de 16 U/kg. Une altération du cycle œstral (diœstrus prolongé) et des diminutions interdépendantes de la fertilité se sont produites chez les rates ayant reçu des doses de 16 U/kg.

Effets tératogènes :

Les effets tératogènes de BOTOX[®] ont été évalués chez la souris, le rat et le lapin. Aucun effet tératogène n'a été observé après l'injection par voie intramusculaire de doses de 4 U/kg (environ deux tiers de la dose maximale recommandée chez l'humain) et de 8 U/kg à des rates présumées gravides le 5^e et le 13^e jour de leur gestation; cependant, à des doses de 16 U/kg, le poids du fœtus était légèrement inférieur à la normale. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates après l'injection par voie intramusculaire de doses de 16 U/kg le 6^e et le 13^e jour de leur gestation et de doses de 2 U/kg/jour du 6^e au 15^e jour de leur gestation. Chez les lapines, des injections quotidiennes à des doses de 0,5 U/kg/jour (du 6^e au 18^e jour de gestation) et de 4 et 6 U/kg (au 6^e et au 13^e jour de gestation) ont provoqué des morts et des avortements spontanés chez les animaux survivants. Des malformations congénitales externes ont été observées chez un fœtus à chacune des doses suivantes : 0,125 U/kg/jour et 2 U/kg/jour. Le lapin semble être une espèce plus sensible que les autres à BOTOX[®].

Effets sur la reproduction et la croissance :

Les effets de BOTOX[®] sur la reproduction et la croissance ont été évalués chez la rate à des doses de 4, 8 et 16 U/kg. Une atrophie musculaire au point d'injection, une réduction du gain pondéral et une diminution de la consommation de nourriture ont été constatées après l'injection de BOTOX[®] par voie intramusculaire à des doses de 4 U/kg ou plus au 5^e et au 13^e jour de la gestation présumée et au 7^e jour de la lactation. Aucun effet sur la reproduction maternelle n'a été observé à la dose la plus élevée administrée, soit 16 U/kg (environ trois fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Aucun effet sur la croissance des ratons n'a été observé à 4 U/kg; cependant, des doses plus élevées ont été associées à un poids inférieur à la normale et à une viabilité réduite à la naissance chez le raton.

Études de toxicologie sur les animaux :

Aucun effet toxique n'a été observé chez les rats ayant reçu une seule dose de 5 U/kg de BOTOX[®] par injection intraveineuse ou intramusculaire et chez les singes ayant reçu une dose de 8 U/kg par voie intramusculaire.

Au cours d'une étude d'un an pendant laquelle des singes ont reçu sept injections intramusculaires de BOTOX® (une injection tous les deux mois), aucun effet toxique n'a été observé à une dose de 4 U/kg (environ deux tiers de la dose maximum recommandée chez l'humain). Trois guenons sur six dans le groupe recevant une dose de 16 U/kg ont été sacrifiées in extremis. Il s'agit probablement d'un effet lié au traitement à des doses élevées de BOTOX®. Une atrophie musculaire locale et une dégénérescence au point d'injection (effets pharmacologiques prévus) ont été observées chez tous les singes traités à BOTOX®. Des traces de toxicité générale ont été observées chez les animaux traités à des doses de 8 et de 16 U/kg. Aucun anticorps n'a été détecté dans le sérum des animaux durant l'étude.

Au cours d'une étude d'une durée de 20 semaines dans laquelle des singes n'ayant pas encore atteint l'âge adulte ont reçu une série d'injections intramusculaires en trois séances (chaque séance avait lieu à 8 semaines d'intervalle et comprenait quatre points d'injection distribués de façon bilatérale dans les chefs des muscles jumeaux), la concentration sans effet observé de BOTOX® se situait à 8 U/kg. Des effets pharmacologiques locaux ont été observés chez tous les animaux traités à BOTOX® et comprenaient une diminution de la taille et du poids du point d'injection (muscles jumeaux) et une atrophie de la fibre musculaire observable au microscope avec atteinte occasionnelle du muscle soléaire sous-jacent. Les effets généraux, quant à eux, comprenaient une diminution légère et passagère du gain de poids chez les animaux recevant une dose de 12 U/kg.

Hyperactivité neurogène du détrusor associée à une affection neurologique

Aucune toxicité générale n'a été observée à la suite d'une seule injection intradétrusorienne de moins de 50 unités/kg de BOTOX® chez le rat. Dans une étude qui visait à évaluer l'administration périvésicale accidentelle de BOTOX®, des calculs vésicaux ont été observés chez 1 singe sur 4 auxquels on avait injecté en tout 6,8 unités/kg réparties dans l'urètre prostatique et le rectum proximal (en une seule administration). Aucun calcul vésical n'a été observé chez des singes et des guenons ayant reçu directement dans la vessie jusqu'à 36 unités/kg (environ 12 fois la dose recommandée chez l'humain) en une seule injection ou en 4 injections répétées ou chez des rates ayant reçu jusqu'à 100 unités/kg (environ 33 fois la dose recommandée chez l'humain) en une seule injection. Dans une étude de 9 mois portant sur l'administration répétée de doses par voie intradétrusorienne (4 injections), on a observé des cas de ptose à une dose de 24 unités/kg et des cas de mortalité à des doses égales ou supérieures à 24 unités/kg. Aucun effet indésirable n'a été constaté chez les singes à une dose de 12 unités/kg, ce qui correspond à une exposition à BOTOX® trois fois supérieure à la dose clinique de 200 unités recommandée pour traiter l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor (chez une personne pesant 50 kg).

Antigénicité :

Les études d'antigénicité chez le rat et le cobaye n'ont démontré aucun effet. Lors d'une épreuve d'hémagglutination indirecte, des souris ont été immunisées une fois par semaine pendant deux semaines. Tant le placebo (albumine sérique humaine) que BOTOX® se révélaient antigéniques lorsque l'adjuvant complet de Freund était utilisé. Aucune antigénicité n'était détectée sans l'adjuvant.

Irritation oculaire ou dermique :

Aucune irritation oculaire ou dermique n'a été observée chez le lapin à des concentrations de BOTOX® allant jusqu'à 200 U/mL.

RÉFÉRENCES

1. Sanders D, Massey W and Buckley E. Botulinum toxin for blepharospasm: Single-fiber EMG studies. *Neurology* 1986;36:545-547.
2. Olney RK, Aminoff MD, Gelb DJ and Lowenstein DH. Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. *Neurology* 1988;38;1780-3.
3. Tsui J, Eisen A, Stoessl A, Calne S and Calne D. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;2:245-6.
4. Gelb DJ, Lowenstein DH and Aminoff MJ. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1989;39:80-4.
5. Borodic GE, Joseph M, Fay F, Cozzolino D and Ferrante RJ. Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: Dysphagia and regional toxin spread. *Head Neck* 1990 Sep/Oct;12(5):392-9.
6. Jancovic J and Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurol* 1990;40:277-280.
7. Jancovic J and Schwartz KS. Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol* 1991;48:1253-6.
8. Wang YC, Burr DH, Korthals GJ and Sugiyama H. Acute toxicity of aminoglycoside antibiotics as an aid in detecting botulism. *Appl Environ Microbiol* 1984;48:951-955.
9. Glanzman RL, Gelb DJ, Drury I, Bromberg MB and Truong DD. Brachial plexopathy after botulinum toxin injections. *Neurology* 1990;40:1143.
10. Corridan P, Nightingale S, Mashoudi N and Williams AC. Acute angle-closure glaucoma following botulinum toxin injectin for blepharospasm. *Br J Ophthalmol* 1990;74:309-310.
11. Keech RV, Morris RJ, Ruben JB and Scott WE. Anterior segment ischemia following vertical muscle transposition and botulinum toxin injection. *Arch Ophthalmol* 1990;108:176.
12. Greene P, Fahn S and Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994;9(2):213-7.
13. Greene P, Kang U, Brin M, Fahn S, Moskowitz C and Flaster E. Double-blind placebo controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of torticollis. *Neurology* 1990;40:1213-1218.
14. Koller WC and Dubinsky RM. A double-blind, vehicle-controlled, crossover trial of BOTOX[®] (Botulinum toxin type A) for spasmodic torticollis (cervical dystonia).

15. Perlmutter JS, et al. A double-blind, vehicle-controlled crossover trial of BOTOX[®] (Botulinum toxin type A) for spasmodic torticollis (cervical dystonia).
16. Tsui J, Eisen A, Stoessl A, Calne S and Calne D. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;2:245-6.
17. Arthurs B, Flanders M, Codere F, Gauthier S, Dresner S and Stone L. Treatment of blepharospasm with medication, surgery and type A botulinum toxin. *Can J Ophthalmol* 1987;22:24-28.
18. Jankovic J and Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987;37:616-623.
19. Scott AB. Botulinum toxin treatment of strabismus. *American Academy of Ophthalmology, Focal Points* 1989: Clinical Modules for Ophthalmologists Vol VII Module 12.
20. Price J, Farish S, Taylor H and O'Day J. Blepharospasm and Hemifacial Spasm: Randomized Trial to Determine the Most Appropriate Location for Botulinum Toxin Injections. *Ophthalmology* 1997; 104:865-868.
21. Aramideh M, Ongerboer de Visser, Brans JW, Koelman JH and Speelman JD. Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:309-311.
22. Glogau Richard G. Botulinum A neurotoxin for axillary hyperhidrosis- No sweat BOTOX[®]. *Dermatol Surg* 1998;24(8):817-19.
23. Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, Hamm H, Toyka K and Reiners K. Focal hyperhidrosis- Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 1998;134(3):301-4.
24. Naver H, Swartling C and Aquilonius SM. Palmar and axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin: One-year clinical follow-up. *Eur J Neurol* 2000;7(1):55-62.
25. Naver H, Swartling C and Aquilonius SM. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Brief overview of methodology and 2 years' experience. *Eur J Neurol* 1999;6 (Suppl 4):S117-20.
26. Naver H and Aquilonius SM. The treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1997;4(Suppl 2):S75-9.
27. Odderson IR. Axillary hyperhidrosis: Treatment with botulinum toxin A. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(3):350-2.
28. Cava TJ. Botulinum toxin management of spasticity in upper motor-neuron lesions. *Eur J Neurol* 1995 Nov;2 (Supp 3):57-60.

29. Dunne JW, Heye N and Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neuros Psy* 1995 Feb;58(2):232-5.
30. Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG and Provinciali L. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil* 2000 Jul-Aug;79(4):377-384, 391-394.
31. Pierson SH, Katz DI and Tarsy D. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: Functional implications and patient selection. *Arch Phys Med Rehabil* 1996 Jul;77(7):717-21.
32. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM *et al.* Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996 May;46(5):1306-10.
33. Yablon SA, Agana BT, Ivanhoe CB and Boake C. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: An open-labeled trial. *Neurology* 1996 Oct;47(4):939-44.
34. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P *et al.* Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 1993;365:160-163.
35. Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. Dans : *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*. Éd. : LL Simpson. San Diego, Academic Press; Harcourt Brace Jovanovich, Publishers. 1989 p. 153-178.
36. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacological Reviews*. 1981;33:155-188.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT BOTOX® (onabotulinumtoxinA injectable)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre BOTOX® et à chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de BOTOX®.

Mises en garde et précautions importantes

- L'expression « unité Allergan », sur laquelle se base la posologie, réfère à une mesure précise de l'activité liée à la toxine, unique à la préparation par Allergan de la toxine botulinique de type A. Par conséquent, les « unités Allergan » utilisées pour décrire l'activité de BOTOX® diffèrent des unités de mesure utilisées pour décrire celle d'autres préparations à base de toxine botulinique, et les unités représentant l'activité de BOTOX® ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- BOTOX® doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation de l'équipement nécessaire.
- Les posologies et les fréquences d'administration recommandées pour BOTOX® (voir les sections intitulées **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Généralités** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) doivent être respectées.
- **EFFET DE DIFFUSION À DISTANCE DE LA TOXINE** : Les effets de BOTOX®, de BOTOX COSMÉTIQUE® et de tous les produits à base de toxine botulinique peuvent se propager hors de la zone d'injection et causer des symptômes caractéristiques des effets de la toxine botulinique. Ces symptômes ont été signalés de quelques heures à quelques semaines après l'injection. Les difficultés respiratoires et de déglutition peuvent menacer le pronostic vital et des morts ont été rapportées. Le risque d'apparition des symptômes est probablement plus grand chez les enfants traités pour une spasticité, mais les symptômes peuvent se manifester chez les adultes, particulièrement chez les patients atteints d'une affection sous-jacente les prédisposant à ces symptômes.

Pourquoi BOTOX® est-il utilisé?

BOTOX® agit en relâchant temporairement les muscles en hyperactivité qui peuvent être responsables des troubles suivants :

- strabisme (le fait de loucher),
- spasmes musculaires persistants de la paupière ou du visage (blépharospasme)
- position de la cheville et démarche anormales (infirmité motrice cérébrale chez l'enfant et spasticité focale),
- contractions musculaires dans le cou et torsion de la tête (dystonie cervicale),
- contractions musculaires dans les membres (spasticité focale),
- fuites urinaires (incontinence urinaire) causées par une maladie neurologique chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques ou d'une lésion de la moelle épinière qui ne répondent pas de façon satisfaisante ou qui sont intolérants aux médicaments anticholinergiques,

- hyperactivité vésicale accompagnée de symptômes de fuites urinaire (incontinence urinaire), d'urgence mictionnelle et d'augmentation de la fréquence des mictions, chez les patients adultes qui ne répondent pas de façon satisfaisante ou qui sont intolérants aux médicaments anticholinergiques.

BOTOX[®] peut également bloquer les signaux aux glandes sudoripares permettant, par conséquent, de diminuer la transpiration excessive (hyperhidrose).

BOTOX[®] peut également être utilisé pour prévenir les maux de tête chez l'adulte atteint de migraine chronique qui présente, au moins 15 jours par mois, un mal de tête qui dure au moins 4 heures chaque fois. Dans cette population de patients, il a été démontré que BOTOX[®] diminue considérablement le nombre de jours de céphalée par mois.

Il a été démontré que BOTOX[®] diminue la mesure de la rotation de la tête et de l'élévation de l'épaule, diminue la taille et la force des muscles en hyperactivité et atténue la douleur chez les patients atteints de dystonie cervicale.

Il a été démontré que BOTOX[®] diminue les contractions musculaires (spasticité focale), améliore l'amplitude des mouvements et, chez certains patients, réduit l'invalidité causée par les contractions musculaires (spasticité focale), chez les patients présentant des contractions des muscles des membres supérieurs et inférieurs (spasticité focale).

Il a été démontré que BOTOX[®] diminue de façon significative les fuites urinaires chez les patients atteints d'incontinence urinaire causée par une maladie neurologique.

BOTOX[®] s'est révélé efficace pour diminuer de façon significative les fuites urinaires et améliorer la qualité de vie des patients atteints d'incontinence urinaire causée par une hyperactivité vésicale.

Comment BOTOX[®] agit-il?

BOTOX[®] est un myorelaxant (relaxant musculaire) injecté dans les muscles ou profondément dans la peau. Il agit en bloquant partiellement la transmission des influx nerveux aux muscles qui ont reçu les injections et réduit les contractions excessives de ces muscles. La relaxation musculaire est réversible, car la durée de l'effet est limitée.

Dans le cas de la migraine chronique, on pense que BOTOX[®] bloque les signaux de la douleur, ce qui indirectement empêcherait l'apparition de la migraine.

Injecté dans la peau, BOTOX[®] agit sur les glandes sudoripares pour réduire la transpiration.

Injecté dans la paroi de la vessie, BOTOX[®] agit sur le muscle de la vessie pour empêcher les fuites urinaires (incontinence urinaire) causées par des contractions involontaires du muscle de la vessie.

Quels sont les ingrédients de BOTOX®?

Ingrédient médicamenteux : OnabotulinumtoxinA injectable, une forme stérile du complexe purifié de neurotoxine botulinique de type A.

Ingrédients non médicamenteux :

Albumine (humaine) et chlorure de sodium.

N'utilisez pas BOTOX® si :

- vous êtes allergique ou sensible à l'un des ingrédients de la préparation;
- vous faites une infection dans un des muscles qui devrait normalement recevoir l'injection;
- vous présentez un trouble musculaire dans une autre partie de votre corps, y compris la myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton ou la sclérose latérale amyotrophique;
- vous recevez BOTOX® pour traiter des fuites urinaires et avez soit une infection urinaire, soit une incapacité à vider la vessie (et vous n'utilisez pas régulièrement une sonde vésicale);
- vous ne voulez pas soit ne pouvez pas recourir au sondage vésical.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BOTOX®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes atteint de myasthénie grave, du syndrome de Lambert-Eaton, de la sclérose latérale amyotrophique ou d'un autre trouble musculaire;
- vous êtes allergique ou sensible à BOTOX®;
- vous avez une infection à l'un des points d'injection prévus;
- vous recevez BOTOX® pour traiter des fuites urinaires et présentez subitement une infection urinaire ou une incapacité à vider la vessie (et vous n'utilisez pas régulièrement une sonde vésicale);
- vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale;
- vous prenez ou vous risquez de prendre des antibiotiques, en particulier des aminosides;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir pendant le traitement. L'administration de doses répétées de BOTOX® à des lapines en cours de gestation a provoqué des avortements spontanés et des malformations fœtales;
- vous allaitez. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel, mais beaucoup de médicaments le sont;
- vous avez déjà présenté des épisodes de dysrèflexie autonome, comme patient(e) recevant BOTOX® pour traiter des fuites urinaires causées par une maladie neurologique.

Autres mises en garde à connaître :

Consultez immédiatement un médecin si des troubles de déglutition, des troubles de la parole ou des troubles respiratoires se manifestent.

Avisez votre médecin si vous éprouvez des difficultés à avaler des aliments pendant un traitement à BOTOX®, puisque cet effet pourrait être lié à la dose administrée. Après l'injection, une difficulté à avaler des aliments, variant de légère à grave, peut durer de 2 à 3 semaines, ou plus.

Il y a peu de chances que ce médicament améliore l'amplitude des mouvements articulaires lorsque le muscle entourant l'articulation a perdu sa capacité d'étirement.

BOTOX[®] doit être administré pour traiter les spasmes musculaires persistants de la cheville consécutifs à un accident vasculaire cérébral (AVC) chez l'adulte seulement si l'on s'attend à ce que le traitement améliore la capacité fonctionnelle (p. ex., la capacité à marcher) ou atténue les symptômes (p. ex., la douleur) ou à ce qu'il facilite les soins au patient. De plus, si vous êtes exposé(e) à un risque de chute, votre médecin jugera si ce traitement vous convient.

BOTOX[®] ne doit être administré pour le traitement des spasmes musculaires de la cheville consécutifs à un AVC qu'à la suite d'une évaluation faite par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la réadaptation des patients ayant subi un AVC.

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que vous avez achetés en vente libre à la pharmacie, au supermarché ou au magasin d'aliments naturels. Si vous recevez BOTOX[®] pour traiter des fuites urinaires, avisez tout particulièrement votre médecin si vous prenez un antiagrégant plaquettaire (un produit semblable à l'aspirine) et (ou) un anticoagulant (un médicament pour éclaircir le sang).

Si vous recevez BOTOX[®] pour traiter des fuites urinaires, communiquez avec votre médecin si vous éprouvez des difficultés à vider la vessie car le recours à une sonde vésicale pourrait se révéler nécessaire.

Si vous recevez BOTOX[®] pour traiter des fuites urinaires, vous devez savoir que l'injection pour traiter votre affection est pratiquée par cystoscopie et qu'une anesthésie ou l'administration d'un anesthésique local ou d'un sédatif peuvent être nécessaires.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels, les produits de médecine douce, etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BOTOX[®] :

L'effet de BOTOX[®] peut être amplifié par l'administration concomitante des médicaments suivants : les aminosides (comme la streptomycine, la tobramycine, la néomycine, la gentamicine, la nétilmicine, la kanamycine ou l'amikacine), la spectinomycine, les polymyxines, les tétracyclines, la lincomycine ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.

Comment prendre BOTOX[®] :

- par voie intramusculaire pour toutes les indications à l'exception de l'hyperhidrose;
- par injection intramusculaire dans la paroi de la vessie pour l'incontinence urinaire;
- par voie intradermique pour l'hyperhidrose seulement.

Dose habituelle :

BOTOX[®] est injecté dans les muscles (voie intramusculaire), dans la paroi de la vessie à l'aide d'un instrument spécifique (cystoscope) qui permet de pratiquer des injections dans la vessie, ou dans la peau (par voie intradermique). Le médicament est injecté directement dans la partie de votre organisme touchée par le trouble; le médecin injecte habituellement BOTOX[®] dans

plusieurs sites à l'intérieur de la zone touchée.

Une unité de BOTOX® est une mesure de la dose propre à BOTOX® qui n'est pas interchangeable avec les unités utilisées pour mesurer les doses des autres produits à base de toxine botulinique.

La posologie de BOTOX® et la durée de son effet varient selon l'affection pour laquelle vous êtes traité. Le nombre d'injections administrées dans chaque muscle et la dose varient selon l'indication. Par conséquent, votre médecin décidera en quelle quantité, à quelle fréquence et dans quels muscles BOTOX® sera administré. On recommande que votre médecin administre la plus faible dose efficace. Au besoin, la dose peut être augmentée dans les traitements subséquents.

Si vous pensez que l'effet de BOTOX® n'est pas optimal, dites-le à votre médecin. Il existe plusieurs raisons possibles qui doivent être évaluées par votre médecin.

Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur chaque affection.

Spasmes musculaires persistants de la paupière ou du visage (blépharospasme)

Votre médecin peut pratiquer de multiples injections dans les muscles touchés. Une amélioration est habituellement notée dans les 3 jours suivant l'injection. L'effet maximum est généralement observé de 1 à 2 semaines après le traitement. Les effets durent environ 3 mois, après quoi le traitement peut être administré de nouveau. Le traitement peut être répété indéfiniment.

Strabisme (le fait de loucher)

Votre médecin peut pratiquer de multiples injections dans les muscles touchés. Une amélioration est habituellement notée de 1 à 2 jours après l'injection. L'effet maximum est généralement observé 1 semaine après le traitement et dure de 2 à 6 semaines. L'effet commence à se dissiper graduellement au cours des 2 à 6 semaines suivantes.

Contractions musculaires dans le cou et torsion de la tête (dystonie cervicale)

Votre médecin peut pratiquer de multiples injections dans les muscles touchés, en particulier dans les plus gros muscles. L'effet maximum est généralement observé environ 6 semaines après le traitement. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement si nécessaire, mais pas à moins de 2 mois d'intervalle.

Contractions musculaires dans les membres (spasticité focale)

Votre médecin peut pratiquer de multiples injections dans les muscles touchés. La dose et le nombre d'injections varient selon différents facteurs, notamment vos besoins, quels muscles doivent être injectés, la taille des muscles, la gravité des spasmes, la présence d'une faiblesse musculaire locale et la réponse aux traitements précédents. Votre médecin peut décider d'utiliser le guidage électromyographique (EMG) ou la neurostimulation pour déterminer où faire les injections dans le muscle. Une amélioration est habituellement notée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. L'effet maximum est généralement observé de 4 à 6 semaines après le traitement. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement si nécessaire, mais pas à moins de 12 semaines d'intervalle.

Position de la cheville et démarche anormales

Votre médecin peut pratiquer de multiples injections dans les muscles touchés. Une amélioration est habituellement notée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement, mais pas à moins de 3 mois d'intervalle.

Transpiration excessive des aisselles

Votre médecin peut pratiquer de multiples injections dans la région des aisselles. Une amélioration est habituellement notée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement, mais pas à moins de 3 mois d'intervalle.

Migraine chronique

BOTOX® est administré à l'aide d'une aiguille dans 7 zones musculaires précises de la tête et du cou. Ces zones peuvent jouer un rôle dans vos maux de tête. Votre médecin déterminera le nombre de points d'injection nécessaires pour traiter votre affection en particulier. La dose recommandée de BOTOX® est de 155 unités administrées dans 31 points d'injection. Si votre médecin juge que c'est nécessaire, il ou elle pourra injecter des unités additionnelles de BOTOX®. L'intervalle recommandé entre les traitements est de 12 semaines.



Fuites urinaires et hyperactivité vésicale

Votre médecin peut pratiquer de multiples injections dans la paroi de la vessie. Une amélioration est habituellement notée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement, mais pas à moins de 3 mois d'intervalle.

Absence de réponse

Plusieurs raisons peuvent expliquer qu'un patient réponde peu ou ne réponde pas au traitement à BOTOX®. Citons, entre autres, une mauvaise posologie, un mauvais choix des muscles à traiter, des muscles inaccessibles à l'injection, des anomalies structurelles sous-jacentes comme des contractures musculaires ou des troubles osseux, un changement au niveau des muscles touchés, la perception qu'a le patient des bienfaits par rapport aux premiers résultats obtenus, une mauvaise conservation ou reconstitution ainsi que des anticorps neutralisant la toxine botulinique. Si vous pensez que vous ne répondez pas ou que vous répondez peu au traitement à BOTOX®, parlez-en à votre médecin.

Surdose :

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BOTOX® ?

En prenant BOTOX®, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique *Mises en garde et précautions*.

Généralités

Douleur, sensibilité ou ecchymoses au point d'injection. Malaises (sensation générale d'être malade) qui durent jusqu'à six semaines après l'injection de BOTOX®. Faiblesse et, rarement, modifications du rythme cardiaque, douleurs thoraciques, éruption cutanée et réaction allergique (symptômes : essoufflement, respiration sifflante ou troubles respiratoires, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire), anaphylaxie, événements cardiovasculaires, convulsions, dysphagie et insuffisance respiratoire.

Les réactions suivantes ont été rarement signalées (< 0,1 %) depuis la commercialisation de BOTOX® : éruption cutanée, démangeaisons, réaction allergique et paralysie faciale. On a également fait état de rares cas de réactions indésirables liées à l'appareil cardiovasculaire, y compris l'arythmie et l'infarctus du myocarde, dont certains ont connu une issue fatale. Certains de ces patients présentaient des facteurs de risque, comme une maladie cardiovasculaire.

Blépharospasme

Abaissement des paupières, irritation ou larmoiement, sécheresse oculaire, incapacité à fermer les yeux et sensibilité à la lumière. Les effets suivants sont moins fréquents : œil déviant vers l'intérieur ou l'extérieur, inflammation de l'œil, vision double et enflure de la peau de la paupière qui dure plusieurs semaines.

Strabisme

Chute des paupières, œil déviant verticalement, vision double, saignements sous les paupières et sur la face de l'œil. Les effets suivants sont moins fréquents : saignements derrière le globe oculaire, perforation de la sclérotique (membrane résistante couvrant une partie du globe oculaire), dilatation de la pupille, désorientation spatiale et trouble de pointage au-delà (difficulté à placer un doigt sur une autre partie du corps correctement), maux de tête, incapacité à accommoder, étourdissements, inconfort et irritation oculaire, augmentation de la pression intraoculaire.

Spasticité causée par l'infirmité motrice cérébrale chez l'enfant

Chute, douleurs aux jambes, faiblesse de la jambe et faiblesse généralisée. Les effets suivants sont moins fréquents : crampes dans les jambes, fièvre et douleurs aux genoux ou aux chevilles.

Dystonie cervicale

Douleurs ou ecchymoses au point d'injection, difficultés à avaler, faiblesse dans le cou et, plus rarement, faiblesse généralisée, malaises et nausées. Les effets indésirables, lorsqu'ils se

produisent, ont tendance à apparaître dans la première semaine suivant l’injection et à durer environ deux semaines.

Toutefois, dans de rares cas, des patients peuvent éprouver des difficultés à avaler qui peuvent persister plus de deux semaines **après l’injection** et évoluer vers un trouble plus grave. Assurez-vous d’avertir votre médecin si vous présentez des difficultés à avaler.

Hyperhidrose primaire

Augmentation de la sudation dans d’autres régions du corps, maux de tête et douleur au point d’injection.

Spasticité focale

Spasticité des membres supérieurs

La plupart des effets secondaires signalés chez les patients traités pour la spasticité focale étaient légers à modérés et s'atténuaient sans avoir recours à des soins médicaux. Les effets indésirables signalés étaient les suivants : douleurs dans le membre touché, modification de l'aisance de mouvement du muscle, augmentation de la sensibilité au toucher ou à la douleur et maux de tête. Les effets secondaires moins fréquents comprenaient de la fièvre, un syndrome grippal, une faiblesse ou un manque d’énergie, des douleurs articulaires, des dermatoses, des nausées, des picotements, des démangeaisons et une perte de la coordination.

Spasticité des membres inférieurs

Une chute et une douleur dans les extrémités étaient les effets secondaires fréquents signalés chez les patients recevant un traitement contre la spasticité des membres inférieurs dans les essais cliniques.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Très fréquent	Douleur articulaire	✓	

Migraine chronique

Les effets indésirables suivants ont été couramment signalés chez des patients ayant reçu un traitement contre la migraine chronique dans le cadre d'essais cliniques : maux de tête, faiblesse des muscles du visage, affaissement des paupières, spasme musculaire, raideur musculaire, douleur liée à l’injection et éruption cutanée.

Incontinence urinaire causée par une maladie neurologique

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Très fréquent	Infection urinaire		✓
	Incapacité à vider la vessie (rétention urinaire)		✓

Effets secondaires fréquents : difficulté à marcher, chute, faiblesse musculaire, spasme musculaire, fatigue, difficulté à dormir (insomnie), constipation, sang dans les urines après l'injection, miction douloureuse après l'injection.

Hyperactivité vésicale

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Très fréquent	Infection urinaire		✓
	Miction douloureuse après l'injection*		✓

Effets secondaires fréquents : présence de bactéries dans l'urine, incapacité à vider votre vessie (rétention urinaire), difficulté à vider complètement la vessie, fréquence élevée de mictions le jour, sang dans les urines après l'injection**.

* Cet effet secondaire peut aussi être lié à la procédure d'injection.

** Cet effet secondaire est seulement lié à la procédure d'injection.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre de recenser de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au programme MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Remplir le formulaire de déclaration des effets secondaires à l'intention du consommateur et l'envoyer par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada,
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles sur le site du programme MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Le produit lyophilisé doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8° C ou au congélateur à une température égale ou inférieure à - 5° C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de BOTOX® :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour les patients. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada et sur le site Web du fabricant à l'adresse www.botox.ca. Vous pouvez aussi vous le procurer en téléphonant au numéro 1-800-668-6424.

Ce dépliant a été préparé par Allergan Inc.

Dernière révision : 16 octobre 2018

©2018, Allergan Inc., Markham (Ontario) L6G 0B5.

® Marques de commerce de Allergan Inc. Tous droits réservés.