

Pr BOTOX COSMÉTIQUE®

Toxine botulinique de type A 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**

100 unités Allergan par fiole

Agent paralysant du fuseau neuromusculaire

Fabriqué par : Allergan Inc.,
Irvine, CA 92715

Date d'approbation :
26 septembre 2008

Distribué par : Allergan Inc.,
Markham (Ontario)

Numéro de contrôle de la présentation : 118532

Table des matières

[Pour faire la mise à jour, cliquez avec le bouton droit de la souris n'importe où dans la Table des matières, et choisissez « Mettre à jour les champs », puis « Mettre à jour toute la table » et cliquez OK.]

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	14
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	26

BOTOX COSMÉTIQUE®

Toxine botulinique de type A 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 médicamenteux cliniquement importants
Intramusculaire	Concentré stérile lyophilisé; poudre pour solution injectable; 100 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 COSMÉTIQUE® (toxine botulinique de type A injectable) est indiqué :

- pour le traitement des rides de la partie supérieure du visage, y compris les rides du front, les rides de la commissure externe des paupières et les sillons intersourciliers.

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.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'administration de BOTOX COSMÉTIQUE® n'est pas recommandée chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

BOTOX COSMÉTIQUE® est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la toxine botulinique de type A, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, 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).

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 de Allergan de la toxine botulinique de type A. Par conséquent, les « unités Allergan » servant à décrire l'activité de BOTOX COSMÉTIQUE[®] 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 COSMÉTIQUE[®] ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- BOTOX COSMÉTIQUE[®] 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 COSMÉTIQUE[®] (voir la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Généralités

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[®]** peuvent être associés à l'utilisation de **BOTOX COSMÉTIQUE[®]**.

Utiliser BOTOX COSMÉTIQUE[®] 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 COSMÉTIQUE[®].

L'utilisation sûre et efficace de BOTOX COSMÉTIQUE[®] (toxine botulinique de type A 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.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre BOTOX COSMÉTIQUE[®] 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.

De rares cas de faiblesse musculaire dans une région éloignée du point d'injection et d'autres effets indésirables graves (p. ex., une dysphagie à la suite d'une injection effectuée dans la région du cou) ont été signalés dans le cas de l'application cosmétique.

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.

L'intervalle entre les injections de BOTOX COSMÉTIQUE® devrait être d'au moins deux mois. Il faut suivre les recommandations relatives à la posologie et à l'administration propres à l'indication. Si le traitement esthétique est associé à des indications thérapeutiques, la dose cumulative maximale ne doit généralement pas dépasser 6 U/kg, jusqu'à un maximum de 360 unités, dans un intervalle de 3 mois.

Une unité (U) de BOTOX COSMÉTIQUE® correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. La méthode utilisée pour déterminer cette dose est propre au produit BOTOX COSMÉTIQUE® de Allergan. En raison des détails particuliers de cet essai, tels que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés dans les divers essais effectués pour déterminer la DL₅₀ chez la souris, les unités de l'activité biologique de BOTOX COSMÉTIQUE® ne peuvent être comparées aux unités d'aucune autre toxine botulinique ou d'aucune toxine évaluée à l'aide de toute autre méthode particulière, ni converties en unités de ces toxines. Par conséquent, les différences de sensibilité des espèces aux différents sérotypes de la neurotoxine botulinique empêchent de généraliser à l'humain l'activité de la dose du médicament chez l'animal. L'activité spécifique de BOTOX COSMÉTIQUE® 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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène de BOTOX COSMÉTIQUE®. BOTOX COSMÉTIQUE® 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 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 préexistante. On ignore le lien exact entre ces événements et BOTOX COSMÉTIQUE® / BOTOX®.

Systeme immunitaire

La production d'anticorps neutralisants contre la toxine botulinique de type A peut diminuer l'efficacité du traitement à BOTOX COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® employé seul ou en association avec d'autres produits entraînant des réactions semblables. Si une telle réaction se produit, les injections doivent cesser et un traitement médical approprié doit être instauré sans tarder. On a signalé un cas de réaction anaphylactique mortelle où le patient est mort après avoir reçu une injection de BOTOX COSMÉTIQUE® dilué avec 5 mL de lidocaïne à 1 %. Un lien de cause à effet à BOTOX COSMÉTIQUE®, à la lidocaïne ou au deux produits ne peut être établi avec certitude.

Troubles neurologiques

Il faut être extrêmement prudent lorsqu'on administre BOTOX COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE®. 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.**

Ophthalmologique

Afin de diminuer les complications du ptosis, il faut éviter d'injecter la toxine à proximité du muscle élévateur de la paupière supérieure, particulièrement chez les patients dont le complexe

musculaire abaisseur du sourcil est plus grand. Les injections dans la zone médiane du muscle sourcilier doivent être effectuées à au moins 1 cm au-dessus de l'arcade sourcilière osseuse. Pour diminuer le risque de diplopie, les injections visant à traiter les rides de la commissure externe des paupières doivent être faites à l'extérieur de l'orbite osseuse, et non au milieu de la ligne verticale passant par la commissure externe des paupières. Pour diminuer le risque de ptosis de la lèvre, les injections doivent être faites au-dessus de la zone d'insertion des muscles zygomatiques.

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. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'injection est réalisée à proximité de structures anatomiques vulnérables.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe aucune étude valable et bien contrôlée portant sur l'administration de BOTOX COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® ne doit pas être administré pendant la grossesse.** 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 COSMÉTIQUE® à une femme qui allaite.

Pédiatrie (de 2 à 18 ans) : L'administration de BOTOX COSMÉTIQUE® n'est pas recommandée chez l'enfant.

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.

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 COSMÉTIQUE®.

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. De rares cas de faiblesse musculaire dans une région éloignée du point d'injection et d'autres effets indésirables graves (p. ex., une dysphagie à la suite d'une injection effectuée dans la région du cou) ont été signalés dans le cas de l'application cosmétique.

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.

L'innocuité du produit a été évaluée dans le cadre de deux études multicentriques à double insu, contrôlées par placebo et en groupes parallèles utilisant une méthodologie identique pour le traitement des sillons intersourciliers (n = 535; 405 dans le groupe traité à BOTOX COSMÉTIQUE® et 130 dans le groupe traité par un placebo). Les réactions indésirables liées au traitement signalées le plus souvent étaient la céphalée (9,4 % dans le groupe traité à BOTOX COSMÉTIQUE® et 15,4 % dans le groupe traité par le placebo) et le blépharoptosis (3,2 % dans le groupe traité à BOTOX COSMÉTIQUE® et 0 % dans le groupe traité par le placebo). Le blépharoptosis correspond à l'action pharmacologique de BOTOX COSMÉTIQUE® et il peut être lié à la technique utilisée.

Les réactions qui ont été signalées comme étant liées au traitement chez 1 à 3 % des patients traités à BOTOX COSMÉTIQUE® sont énumérées par ordre décroissant de fréquence : douleur, sensation de brûlure ou picotement au point d'injection (2,5 %), douleur faciale (2,2 %), érythème (1,7 %), faiblesse musculaire localisée (1,7 %), œdème au point d'injection (1,5 %), ecchymoses (1,0 %), peau tendue (1,0 %), paresthésie (1,0 %) et nausées (1,0 %). La plupart des

réactions indésirables signalées étaient légères ou modérées et toutes se sont révélées passagères. Dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte sur l'effet d'injections répétées, 318 patients qui avaient participé à l'une des deux études à double insu et qui présentaient au moins de légers sillons intersourciliers au froncement maximum des sourcils ont reçu 2 traitements supplémentaires à BOTOX COSMÉTIQUE®. Au cours de cette étude, les réactions indésirables étaient comparables à celles signalées dans les deux études à double insu contrôlées par placebo, en ce qui a trait à leur type, à leur fréquence, à leur gravité et à leur cause.

Dans les études cliniques où BOTOX COSMÉTIQUE® était administré pour le traitement des rides du front ou des rides périorbitaires, les réactions indésirables liées au traitement correspondaient à celles observées après le traitement des sillons intersourciliers. À la suite du traitement des rides horizontales du front par l'injection de 16 U de BOTOX COSMÉTIQUE®, les réactions indésirables suivantes ont été signalées comme étant liées au traitement : céphalée (20 %), ecchymoses (10 %), enflure des paupières (15 %) et douleur ou démangeaisons au front (10 %). Effectuer l'injection bien au-dessus du sourcil diminue le risque de ptosis.

Les réactions indésirables associées au traitement des rides périorbitaires comprennent les ecchymoses légères (de 4 à 25 %) et la céphalée (5,6 %). Ces réactions se manifestaient dans des proportions similaires chez les patients traités par le placebo. En outre, la chute des paupières ou une modification de la forme de celles-ci ainsi que de la douleur ont été signalées. De rares cas de diplopie et de sourire asymétrique attribuables à une injection dans le grand zygomatique ont été rapportés. Ces complications peuvent être évitées en suivant les recommandations relatives aux points d'injection (**voir les sections intitulées MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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, signalés spontanément, parfois associée à l'anaphylaxie, à la dysphagie, à l'insuffisance respiratoire, à la pneumonie ou à d'autres déficiences importantes. 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 préexistante. Des crises convulsives récurrentes ou d'apparition récente ont également été signalées, en particulier chez les patients qui présentent des prédispositions pour ce trouble. Le lien de cause à effet exact entre ces événements et l'injection de toxine botulinique n'a pas été établi.

Les réactions suivantes ont été signalées depuis la commercialisation du médicament : douleurs abdominales, diarrhée, 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 et éruption psoriasiforme), prurit, hyperhidrose, alopecie y compris madarosis.

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

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 COSMÉTIQUE® 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 laboratoires n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Utilisation intramusculaire seulement**
- BOTOX COSMÉTIQUE® (toxine botulinique de type A injectable) doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation de l'équipement nécessaire.
- 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 de Allergan de la toxine botulinique de type A. Par conséquent, les « unités Allergan » servant à décrire l'activité de BOTOX COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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.
- Le traitement doit être instauré à la dose la plus faible recommandée. Au besoin, cette dose peut être augmentée progressivement dans les traitements subséquents jusqu'à la dose maximale recommandée.
- L'intervalle entre les injections de BOTOX COSMÉTIQUE® devrait être d'au moins deux mois. Il faut suivre les recommandations relatives à la posologie et à l'administration propres à l'indication. Chez l'adulte, si le traitement esthétique est associé à des indications thérapeutiques, la dose cumulative maximale ne doit généralement pas dépasser 6 U/kg, jusqu'à un maximum de 360 unités, dans un intervalle de 3 mois.

Posologie recommandée et modification posologique

BOTOX COSMÉTIQUE® est reconstitué uniquement à l'aide d'une solution saline à 0,9 %, stérile et sans agent de conservation. Des dilutions produisant des concentrations de 4,0 à 7,0 U par 0,1 mL sont généralement recommandées.

Sillons intersourciliers : Une dose de 4 U doit être administrée par voie intramusculaire à l'aide d'une aiguille de calibre 30 à chacun des 5 points d'injection, soit à 2 endroits dans chaque muscle sourcilier ainsi que dans le muscle procérus, pour une dose totale de 20 U.

Afin de diminuer les complications du ptosis, il faut éviter d'injecter la toxine à proximité du muscle élévateur de la paupière supérieure, particulièrement chez les patients dont le complexe musculaire abaisseur du sourcil est plus grand. Les injections dans la zone médiane du muscle sourcilier doivent être effectuées à au moins 1 cm au-dessus de l'arcade sourcilière osseuse.

Rides du front : Une dose de 2 à 6 U doit être injectée par voie intramusculaire à chacun des 4 points d'injection dans le muscle frontal, tous les 1 ou 2 cm le long de l'un ou l'autre des côtés d'une ride frontale profonde, de 2 à 3 cm au-dessus des sourcils, pour une dose totale allant jusqu'à 24 U.

Rides de la commissure externe des paupières : Généralement, une dose de 2 à 6 U doit être injectée bilatéralement à chacun des points d'injection, qui peuvent être au nombre de 1 à 3, à une profondeur de 2 à 3 mm, latéralement par rapport au rebord orbitaire externe, là où l'on observe la plupart des rides lorsqu'on force le sourire. L'injection doit être faite à au moins 1 cm à l'extérieur de l'orbite osseuse, non au milieu de la ligne verticale passant par la commissure externe des paupières et non à proximité du rebord inférieur du zygomatique.

On prépare l'injection de BOTOX COSMÉTIQUE® en aspirant dans une seringue à tuberculine stérile de 1,0 mL une quantité de toxine correctement diluée (voir le tableau de dilution), 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 COSMÉTIQUE®.

Absence de réponse :

Plusieurs raisons peuvent expliquer qu'un patient réponde peu ou pas au traitement à BOTOX COSMÉTIQUE®. 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. Pour diminuer les risques de formation d'anticorps neutralisants, l'intervalle entre les injections de BOTOX COSMÉTIQUE® devrait être d'au moins deux mois. Des injections plus

fréquentes ne devraient pas être nécessaires puisque le traitement à BOTOX COSMÉTIQUE® diminue la profondeur des rides faciales pendant une période allant jusqu'à 120 jours.

Lorsqu'un patient ne répond pas aux injections de BOTOX COSMÉTIQUE®, 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

On prépare l'injection de BOTOX COSMÉTIQUE® 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), 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 COSMÉTIQUE®.

Reconstitution :

Produits pour administration parentérale :

Pour reconstituer BOTOX COSMÉTIQUE® lyophilisé, utiliser 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 COSMÉTIQUE®, injecter 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 COSMÉTIQUE® doit être administré dans les vingt-quatre heures suivant sa reconstitution.

Pendant cette période, la solution reconstituée de BOTOX COSMÉTIQUE® doit être conservée au réfrigérateur (entre 2° et 8 °C). La solution reconstituée de BOTOX COSMÉTIQUE® 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	
Dose résultante : Unités par 0,1 mL	Quantité de diluant ajoutée (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %)
	Fiole de 100 U
7,5 U	1,3 mL
5,0 U	2,0 mL
2,5 U	4,0 mL

SURDOSAGE

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 COSMÉTIQUE® 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. 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 de faiblesse musculaire 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

BOTOX COSMÉTIQUE® (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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE®.

Une unité Allergan de BOTOX COSMÉTIQUE® correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris, d'après un test de détermination de l'activité du médicament effectué chez la souris. Cette méthode de détermination est propre au produit BOTOX COSMÉTIQUE® de Allergan. En raison des détails particuliers de cette méthode, tels que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés dans les divers essais effectués pour déterminer la DL₅₀ chez la souris, les unités de l'activité biologique de BOTOX COSMÉTIQUE® ne peuvent être comparées aux unités de l'activité d'aucune autre toxine botulinique, ni converties en unités de ces toxines. L'activité spécifique de BOTOX COSMÉTIQUE® est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines – neurotoxine.

Pharmacodynamique

L'injection de BOTOX COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE®, 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 ni 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE®, 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE[®] 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.

Pharmacocinétique

On croit que seule une faible quantité de la dose thérapeutique de BOTOX COSMÉTIQUE[®] est distribuée dans la circulation générale. BOTOX COSMÉTIQUE[®] 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 COSMÉTIQUE[®] doit être administré au plus tard vingt-quatre heures après avoir été retiré du congélateur et reconstitué.
- Pendant ces vingt-quatre heures, la solution reconstituée de BOTOX COSMÉTIQUE[®] doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- La solution reconstituée de BOTOX COSMÉTIQUE[®] doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule.
- Ne pas congeler la solution reconstituée de BOTOX COSMÉTIQUE[®].
- 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

Comme dans le cas de tous les autres déchets médicaux, on doit disposer avec précaution de toutes les fioles, y compris de celles qui sont périmées, et de tout l'équipement utilisé avec le médicament.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BOTOX COSMÉTIQUE[®] est disponible dans une fiole stérile contenant 100 unités (U) de la 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 COSMÉTIQUE[®] reconstitué par voie intrapéritonéale.

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Toxine botulinique de type A injectable

Formule moléculaire et masse 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.

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.

Une unité Allergan (U) de BOTOX COSMÉTIQUE[®] correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. La méthode utilisée pour déterminer cette dose est propre au produit BOTOX COSMÉTIQUE[®] de Allergan. En raison des détails particuliers de cet essai, tels que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés dans les divers essais effectués pour déterminer la DL₅₀ chez la souris, les unités de l'activité biologique de BOTOX COSMÉTIQUE[®] ne peuvent être comparées aux unités d'aucune autre toxine botulinique ou d'aucune toxine évaluée à l'aide de toute autre méthode particulière, ni converties en unités de ces toxines. Par conséquent, les différences de sensibilité des espèces aux différents sérotypes de la neurotoxine botulinique empêchent de généraliser à l'humain l'activité de la dose du médicament chez l'animal. L'activité spécifique de BOTOX COSMÉTIQUE[®] est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines – neurotoxine.

ESSAIS CLINIQUES

Au cours d'une étude clinique, l'innocuité et l'efficacité de BOTOX COSMÉTIQUE[®] (toxine botulinique de type A injectable) ont été comparées à celles d'un placebo pour le traitement des sillons intersourciliers. BOTOX COSMÉTIQUE[®] a été administré à 203 patients en un seul traitement sous forme d'injections intramusculaires effectuées à 5 endroits, dont 2 injections

dans chaque muscle sourcilier et 1 injection dans le muscle procéus. Une dose de 0,1 mL (4 U) était administrée à chaque injection, pour une dose totale de 0,5 mL (20 U). On a tiré les conclusions suivantes :

- Plus de 80 % des patients ont répondu au traitement selon les données recueillies par les investigateurs, et plus de 90 %, selon l'auto-évaluation des patients.
- Dans le cas des deux variables d'efficacité primaires, soit la mesure de la profondeur des sillons intersourciliers au froncement maximum des sourcils effectuée par les investigateurs et l'évaluation globale de la nouvelle apparence de leurs sillons intersourciliers effectuée par les patients eux-mêmes, on a noté un taux de réponse nettement plus élevé sur les plans statistique et clinique avec BOTOX COSMÉTIQUE® qu'avec le placebo à tout moment entre le 7^e et le 120^e jour ($p < 0,001$).
- En ce qui concerne la mesure de la profondeur des sillons intersourciliers au repos effectuée par les investigateurs, le taux de réponse était nettement plus élevé avec BOTOX COSMÉTIQUE® qu'avec le placebo et ce, en tout temps au cours de l'étude.
- Les analyses en sous-groupes des variables d'efficacité primaires par groupe d'âge (50 ans et moins et 51 ans et plus) et par investigateur ont donné des résultats similaires à ceux obtenus pour l'ensemble de la population étudiée.
- Les patients ont donné une cote plus élevée que les investigateurs à l'amélioration obtenue, particulièrement vers la fin de l'étude. Au 120^e jour, 44,1 % des patients notaient une amélioration au moins modérée de leur apparence.
- Dans cette étude, il a été démontré que BOTOX COSMÉTIQUE® était bien toléré et ne provoquait aucune réaction indésirable grave liée au traitement.

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX COSMÉTIQUE® pour le traitement des rides horizontales du front ont été décrites dans des études cliniques dont les résultats ont été publiés. BOTOX COSMÉTIQUE® a été administré à 59 patients en un seul traitement sous forme d'injections intramusculaires effectuées dans le muscle frontal à raison de 8, 16 et 24 U. On a tiré les conclusions suivantes :

- Environ 90 % des patients ont répondu au traitement selon les données recueillies par les investigateurs, et jusqu'à 75 à 80 %, selon l'auto-évaluation des patients.
- Chez les trois groupes traités à BOTOX COSMÉTIQUE®, une diminution de la profondeur des rides horizontales a été observée à la fois lorsque les muscles étaient contractés et lorsqu'ils étaient au repos.
- L'amélioration à l'élévation maximale des sourcils semblait nettement être fonction de la dose. En effet, après 16 semaines, un observateur qualifié notait que 53 % des patients du groupe ayant reçu 24 U montraient une amélioration contre 15 % des patients du groupe ayant reçu 8 U.
- Le retour à l'apparence initiale des rides semblait nettement être fonction de la dose. En effet, après 16 semaines, un observateur qualifié notait un retour à l'apparence initiale des rides chez 35 % des patients du groupe ayant reçu 24 U et chez 75 % des patients du groupe ayant reçu 8 U.
- Dans cette étude, il a été démontré que BOTOX COSMÉTIQUE® était bien toléré et ne provoquait aucune réaction indésirable grave liée au traitement. Les réactions indésirables les plus fréquentes associées au traitement étaient la céphalée, la douleur localisée et l'enflure attribuables à l'injection.

Dans une autre étude clinique dont les résultats ont été publiés, l'innocuité et l'efficacité de BOTOX COSMÉTIQUE® ont été comparées à celles d'un placebo pour le traitement des rides de la commissure externe des paupières (pattes d'oie). BOTOX COSMÉTIQUE® a été administré à 60 patients en une seule injection dans le muscle orbiculaire de l'œil à raison d'un total de 6, 12 et 18 U d'un côté, un placebo leur étant injecté du côté opposé. Dans une deuxième étude menée sur le traitement des rides de la commissure externe des paupières, BOTOX COSMÉTIQUE® (de 5 à 15 U) a été injecté de chaque côté à 80 patients. On a tiré les conclusions suivantes :

- À toutes les doses, BOTOX COSMÉTIQUE® était associé à un taux de réussite plus élevé que le placebo, comme l'ont établi les observateurs qualifiés et les patients.
- Quatre semaines après l'injection, de 89 à 95 % des patients traités à BOTOX COSMÉTIQUE® avaient bien répondu au traitement et de 60 à 80 % des patients avaient signalé la réussite du traitement comparativement à environ de 5 à 15 % et de 15 à 45 %, respectivement, des patients traités par le placebo.
- Aucune relation dose-réponse claire n'a été observée.
- La deuxième injection procurait des bienfaits plus durables que la première. Le taux de réussite d'une deuxième injection atteignait 100 % chez les groupes recevant 12 et 18 U et, après 16 semaines, la réussite du traitement était constatée chez environ 80 % des patients de tous les groupes.
- Des sondages menés auprès des patients ont révélé que ceux-ci étaient très satisfaits des traitements reçus à BOTOX COSMÉTIQUE®, 89 % d'entre eux se disant satisfaits ou très satisfaits et 93 % indiquant qu'ils se feraient traiter de nouveau.
- BOTOX COSMÉTIQUE® était bien toléré. Aucune réaction indésirable grave n'a été signalée. La réaction indésirable la plus fréquente associée au traitement était les ecchymoses, dont l'incidence était similaire chez les patients traités par le placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

BOTOX COSMÉTIQUE® (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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE®.

TOXICOLOGIE

Études de mutagénicité :

BOTOX COSMÉTIQUE® (toxine botulinique de type A 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE®, 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE®.

Effets sur la reproduction et la croissance :

Les effets de BOTOX COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® 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 COSMÉTIQUE® (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 COSMÉTIQUE®. Une atrophie musculaire locale et une dégénérescence au point d'injection (effets pharmacologiques prévus) ont été observées chez tous les singes traités à BOTOX COSMÉTIQUE®. 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 COSMÉTIQUE® se situait à 8 U/kg. Des effets pharmacologiques locaux ont été observés chez tous les animaux traités à BOTOX COSMÉTIQUE® 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.

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 COSMÉTIQUE[®] 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 COSMÉTIQUE[®] allant jusqu'à 200 U/mL.

RÉFÉRENCES

1. Blitzer A, Binder W, Aviv J, Keen M, Brin M. The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin- A collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:389-392.
2. Carruthers A and Carruthers J. *Chapter 20: Botulinum toxin and laser resurfacing for lines around the eyes. Dans : Management of Facial Lines and Wrinkles.* Binder J, Boyd J B and Carruthers A, éd. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.
3. Carruthers A and Carruthers J. Botulinum toxin in the treatment of glabellar frown lines and other facial wrinkles. *Dans : Neurological Disease and Therapy. Therapy with Botulinum Toxin.* Jankovic J and Hallett M, éd. New York: Marcel Dekker 1994;25:577-595.
4. Carruthers A and Carruthers J. Botulinum Toxin Type A in the treatment of hyperfunctional facial lines and cosmetic disorders. *Dans : MF Brin, J Jankovic, M Hallett (eds.) Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin.* Pennsylvania: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: Chapitre 27, p. 287-93.
5. Carruthers A and Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of Botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg* 1998;24:1189-94.
6. Carruthers A, Carruthers J, and Cohen J. A prospective, double-blind, randomized, parallel-group, dose-ranging study of *botulinum* toxin type A in female subjects with horizontal forehead rhytides. *Dermatol Surg* 2003 May;29(5):461-7.
7. Ellis DAF and Tan AKW. Cosmetic upper-facial rejuvenation with botulinum. *J Otolaryngol* 1997;26:92-96.
8. Garcia A and Fulton JE Jr. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin A- Dose-response study. *Dermatol Surg* 1996;22(1): 39-43.
9. Guerrissi J and Sarkissian P. Local injection into mimetic muscles of botulinum toxin A for the treatment of facial lines. *Ann Plastic Surg* 1997;39:447-53.
10. Hankins CL, Strimling R and Rogers GS. Botulinum A toxin for glabellar wrinkles: Dose and response. *Dermatol Surg* 1998;24 (11):1181-3.
11. Keen M, Blitzer A, Aviv J, Binder W, Prystowsky J, Smith H *et al.* Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: Results of a double-blind placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg* 1994a;94:94-9.
12. Keen M, Kopelman JE, Aviv JE, Binder W, Brin M, and Blitzer A. Botulinum toxin A: A novel method to remove periorbital wrinkles. *Facial Plast Surg* 1994b;10:141-146.

13. Koch RJ, Troell R and Goode R. Contemporary management of the aging brow and forehead Laryngo-scope 1997; 107:710-5.
14. Lowe NJ, Maxwell A and Harper H. Botulinum A exotoxin for glabellar folds: A double-blind, placebo-controlled study with an electromyo-graphic injection technique. Am Acad Dermatol 1996;35:569-72.
15. Lowe NJ, Lask Gary, Yamauchi Paul and Moore Donna. Bilateral, double-blind, randomized comparison of 3 doses of *botulinum* toxin type A and placebo in patients with crow's feet. J Am Acad Dermatol 2002 Dec;47(6):834-40.
16. Niamtu J. 3rd Botulinum toxin A: A review of 1,085 oral and maxillofacial patient treatments. (1998-2001) J Oral Maxillofac Surg 2003;61(3):317-24.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX
CONSOUMMATEURS
BOTOX COSMÉTIQUE®
(Toxine botulinique de type A injectable)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée après l'homologation de **BOTOX COSMÉTIQUE®** pour la vente au Canada et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **BOTOX COSMÉTIQUE®**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

BOTOX COSMÉTIQUE® est utilisé pour traiter les rides de la partie supérieure du visage, y compris les rides du front, les pattes d'oie et les sillons intersourciliers.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Il ne faut pas l'utiliser 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.

L'ingrédient médicamenteux est :

La toxine botulinique de type A injectable est une forme stérile du complexe purifié de neurotoxine botulinique de type A.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Albumine (humaine) et chlorure de sodium.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de recevoir **BOTOX COSMÉTIQUE®**, avisez votre médecin ou votre pharmacien 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 COSMÉTIQUE®**,
- vous faites une infection dans un des points d'injection prévus,
- 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 de le devenir pendant le traitement. L'administration de doses répétées de **BOTOX COSMÉTIQUE®** à des lapines gravides a provoqué des avortements spontanés et des malformations fœtales,

- vous allaitez. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain, mais beaucoup de médicaments le sont.

BOTOX COSMÉTIQUE® est pour l'utilisation intramusculaire seulement.

BOTOX COSMÉTIQUE® doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation de l'équipement nécessaire.

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 COSMÉTIQUE®**, 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.

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux qui vous avez achetés en vente libre à la pharmacie, au supermarché ou au magasin d'aliments naturels.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'effet de **BOTOX COSMÉTIQUE®** 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.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

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 COSMÉTIQUE®**. 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).

Les réactions suivantes ont été rarement signalées (< 0,1 %) depuis la commercialisation de **BOTOX COSMÉTIQUE®** : éruption cutanée, démangeaisons, réaction allergique (dont l'anaphylaxie), dysphagie, insuffisance respiratoire, convulsions et paralysie faciale. Après des traitements par la toxine botulinique, 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.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de **BOTOX COSMÉTIQUE®**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**SIGNALISATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (sans frais) : 866-234-2345
par télécopieur (sans frais) : 866-678-6789
par courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

par la poste :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des
produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Allergan au : 1-877-255-3746

Le site Web de la DGPSA (DPBTG et DPT) doit être ajouté dans cette section. Le promoteur a également la possibilité d'ajouter le site Web de la société.

Ce dépliant a été préparé par Allergan.

Dernière révision : 23 septembre 2008