

**Pr BOTOX®**

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 : 118511

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                           | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....                                | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....  | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                     | 4         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....   | 11        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....  | 16        |
| SURDOSAGE.....  | 25        |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....                            | 25        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....   | 27        |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....                        | 27        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....               | 27        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                    | <b>28</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                    | 28        |
| ESSAIS CLINIQUES .....  | 28        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....   | 32        |
| TOXICOLOGIE .....   | 33        |
| RÉFÉRENCES .....  | 35        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>     | <b>38</b> |

## BOTOX®

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  |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>Utilisation intramusculaire pour toutes les indications à l'exception de l'hyperhidrose</li><li>Utilisation intradermique pour l'hyperhidrose</li></ul> | Concentré stérile lyophilisé; poudre pour solution injectable; 100 unités Allergan par fiole. | Albumine (humaine)<br><i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i> |

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**BOTOX® (toxine botulinique de type A injectable)** est indiqué :

- pour traiter le blépharospasme associé à la dystonie, y compris le blépharospasme essentiel bénin ou les troubles du nerf VII chez les patients âgés de 12 ans ou plus;
- 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;
- pour atténuer les symptômes subjectifs et les signes objectifs de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez l'adulte;
- 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 traiter le pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale âgés de deux ans ou plus;
- pour traiter l'hyperhidrose axillaire chez les patients âgés de 18 ans ou plus.

**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'innocuité et l'efficacité de BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> pour la prise en charge de la spasticité focale, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs 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<sup>®</sup> 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.

### **CONTRE-INDICATIONS**

BOTOX<sup>®</sup> 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 par Allergan de la toxine botulinique de type A. Par conséquent, les « unités Allergan » utilisées pour décrire l'activité de BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (voir la section intitulée **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## Généralités

Utiliser BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

L'utilisation sûre et efficace de BOTOX<sup>®</sup> (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.

Les médecins qui administrent **BOTOX<sup>®</sup>** 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. 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 chez l'adulte.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre BOTOX<sup>®</sup> 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.

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.

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 ne 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 ne devrait généralement pas dépasser 360 unités, pour atteindre un maximum de 6 U/kg, dans un intervalle de 3 mois. Au cours du traitement chez l'enfant, la dose cumulative maximale ne devrait généralement pas dépasser 6 U/kg, pour atteindre un maximum de 200 unités, dans un intervalle de 3 mois.

Une unité (U) de BOTOX<sup>®</sup> correspond à la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) calculée administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. La méthode utilisée pour déterminer cette dose est propre au produit BOTOX<sup>®</sup> 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 DL<sub>50</sub> chez la souris, les unités de l'activité biologique de BOTOX<sup>®</sup> 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. 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<sup>®</sup> 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.

*Pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale* - BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> n'est pas susceptible d'être efficace pour améliorer l'amplitude des mouvements d'une articulation dont le muscle présente une contracture permanente.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude n'a été menée sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène de BOTOX<sup>®</sup>. BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> / BOTOX Cosmétique<sup>®</sup>.

### **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 des cas rares 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'injection est réalisée à proximité de structures anatomiques vulnérables.

*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 (de 2 à 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<sup>®</sup> pour le traitement du blépharospasme et du strabisme chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

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

L'innocuité et l'efficacité de BOTOX<sup>®</sup> pour la prise en charge de la spasticité focale, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC, et pour 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<sup>®</sup> 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.

**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<sup>®</sup>.

## **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  $\geq 1\%$  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<sup>®</sup> ont permis de rapporter les effets indésirables suivants :

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

### **Strabisme**

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

|                           |                                       |
|---------------------------|---------------------------------------|
| <b>Troubles oculaires</b> |                                       |
| 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<sup>®</sup> ont permis de rapporter les effets indésirables suivants :

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

### **Infirmité motrice cérébrale chez l'enfant**

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

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

**Spasticité focale, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC chez l'adulte**

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 :

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

**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 :

|   |  |
|---|--|
| <b>Troubles du système nerveux</b>                              |  |
| Fréquent :  | Céphalée, paresthésie  |
| <b>Troubles vasculaires</b>                                     |  |
| Fréquent :  | Bouffées de chaleur  |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                              |  |
| Fréquent :  | Nausées  |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>           |  |
| Fréquent :  | Hyperhidrose, odeur anormale de la peau, prurit, nodule sous-cutané, alopecie  |
| <b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b> |  |
| Fréquent :  | Douleurs dans les extrémités   |
| <b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b> |  |
| Très fréquent :   | 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 et n'a présenté aucun modèle pour ce qui est des régions anatomiques touchées. L'effet s'est résorbé chez environ 30 % des patients en quatre mois.

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

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**

|   |  |
|---|--|
| <b>Troubles du système nerveux</b>                              |  |
| Peu fréquent :  | Étourdissements, paralysie de la face  |
| <b>Troubles oculaires</b>                                       |  |
| 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 |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>           |  |
| Peu fréquent :  | Éruption cutanée   |
| <b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b> |  |
| Peu fréquent :  | Fatigue  |

### **Strabisme**

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

### **Dystonie cervicale**

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>Troubles oculaires</b>                                       |                  |
| Peu fréquent :  | Diplopie, ptosis |
| <b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b> |                  |
| Peu fréquent :  | Fièvre           |

### **Spasticité focale, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC chez l'adulte**

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

## **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<sup>®</sup> et BOTOX Cosmétique<sup>®</sup> contiennent le même ingrédient actif, dans la même préparation. Par conséquent, les effets indésirables observés au cours de l'utilisation de BOTOX Cosmétique<sup>®</sup> peuvent être associés à l'utilisation de BOTOX<sup>®</sup>.

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.

Après un traitement du blépharospasme à BOTOX<sup>®</sup>, 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

| <b>Dénomination commune</b>  | <b>Réf.</b> | <b>Effet</b>   | <b>Remarque clinique</b>  |
|--|-------------|--|---|
| 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 laboratoires n'ont pas été établis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### Considérations posologiques

- **Utilisation intramusculaire pour toutes les indications, sauf l'hyperhidrose**
- **Utilisation intradermique pour l'hyperhidrose seulement**

- BOTOX<sup>®</sup> (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'« 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 un flacon 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. 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<sup>®</sup> doit être injecté à des intervalles différents selon l'indication. Chez l'adulte, dans le cas d'un traitement pour plusieurs indications, 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. Chez l'enfant, la dose cumulative maximale ne doit généralement pas dépasser 6 U/kg, jusqu'à un maximum de 200 unités, dans un intervalle de 3 mois.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Blépharospasme :**

Dans le cas du blépharospasme, la solution de BOTOX<sup>®</sup> diluée (voir le tableau de dilution ci-dessous) est injectée à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 27 à 30 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 peuvent être répétées indéfiniment.

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, on recommande d'administrer plusieurs gouttes d'anesthésique local et de décongestionnant oculaire quelques minutes avant l'injection.

*Remarque :* Le volume de BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> dilué (voir le tableau de dilution ci-dessous) 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. Paralyse 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

Le tableau 3 constitue un guide posologique des injections de BOTOX® pour le traitement de la dystonie cervicale.

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

La posologie exacte et le nombre de points d'injection doivent être adaptés à chaque patient en fonction de la taille et du nombre de 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. Une amélioration clinique du tonus musculaire se manifeste généralement dans les deux semaines suivant le traitement, l'effet maximum se faisant sentir de quatre à six semaines après le traitement. Au cours des essais cliniques, les patients recevaient une nouvelle injection à des intervalles de 12 à 16 semaines. Le degré de spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peut faire en sorte qu'il soit nécessaire de modifier la dose de BOTOX<sup>®</sup> à injecter et de traiter d'autres muscles.

Le tableau 4 constitue un guide posologique des injections de BOTOX<sup>®</sup> pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC.

| <b>Tableau 4 : Guide posologique pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC</b> |   |
|--|---|
| <b>Muscle</b>  | <b>Posologie totale; nombre de points d'injection</b> |
| 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> avec les zones innervées du muscle et ils sont particulièrement utiles dans le cas des grands muscles.

**Pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants âgés de deux ans ou plus atteints d'infirmité motrice cérébrale :**

Pour traiter le pied bot équin résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale, on injecte une solution de BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 deux 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 :**

BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (2,0 mL) que l'on distribue de façon égale dans plusieurs points d'injection 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.

**Absence de réponse :**

Plusieurs raisons peuvent expliquer qu'un patient réponde peu ou pas au traitement à BOTOX<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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 deux mois. Pour le traitement du blépharospasme, la dose cumulative de BOTOX<sup>®</sup> au cours d'une période de deux mois ne doit pas dépasser 200 U.

Lorsqu'un patient ne répond pas aux injections de BOTOX<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

### **Reconstitution :**

#### **Produits pour administration parentérale**

Pour reconstituer BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> doit être administré dans les vingt-quatre heures suivant sa reconstitution. Pendant cette période, la solution reconstituée de BOTOX<sup>®</sup> 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.

| <b>Tableau 5 : Dilution</b>  |  |
|--|--|
| <b>Quantité de diluant ajoutée<br/>(Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %)</b> | <b>Dose résultante<br/>(unités par 0,1 mL)</b> |
|  | <b>Fiole de 100 U</b>                          |
| 1,0 mL   | 10,0 U   |
| 2,0 mL   | 5,0 U  |
| 4,0 mL   | 2,5 U  |
| 8,0 mL   | 1,25 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 %]).

## **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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

Une unité Allergan de BOTOX<sup>®</sup> correspond à la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) 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<sup>®</sup> 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 DL<sub>50</sub> chez la souris, les unités de l'activité biologique de BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines – neurotoxine.

### **Pharmacodynamique**

L'injection de BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> est distribuée dans la circulation générale. BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- La solution reconstituée doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule.
- 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

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<sup>®</sup> 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 (DL<sub>50</sub>) calculée chez la souris lorsqu'on lui injecte BOTOX<sup>®</sup> reconstitué par voie intrapéritonéale.

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

Asx<sub>1442</sub>Thr<sub>485</sub>Ser<sub>531</sub>Glx<sub>719</sub>Pro<sub>237</sub>Gly<sub>395</sub>Ala<sub>341</sub>Val<sub>390</sub>Cys<sub>103</sub>Met<sub>84</sub>Ile<sub>644</sub>Leu<sub>718</sub>Tyr<sub>499</sub>Phe<sub>356</sub>Lys<sub>486</sub>His<sub>47</sub>Arg<sub>241</sub>Trp<sub>115</sub> 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 Leu<sub>438</sub> - Lys<sub>447</sub>, sont retirés pendant le déplacement de la coupure.

Une unité Allergan (U) de BOTOX<sup>®</sup> correspond à la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. La méthode utilisée pour déterminer cette dose est propre au produit BOTOX<sup>®</sup> 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 DL<sub>50</sub> chez la souris, les unités de l'activité biologique de BOTOX<sup>®</sup> 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. 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<sup>®</sup> est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines – neurotoxine.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Blépharospasme

L'effet paralysant de l'injection de BOTOX<sup>®</sup> 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® (toxine botulinique de type A 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, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs associée à l'AVC chez l'adulte**

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 de 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 supérieures 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.

### **Pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale âgés de deux ans ou plus**

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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**

Lorsque administré par injection intradermique, BOTOX<sup>®</sup> produit une dénervation chimique partielle des glandes sudoripares produisant une diminution localisée de la sudation. L'efficacité et l'innocuité de BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> et le placebo était de 55 % (IC à 95 % = 43,3, 65,9)

### **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

BOTOX<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

## TOXICOLOGIE

### *Études de mutagénicité :*

BOTOX<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> jour de leur gestation et de doses de 2 U/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de leur gestation. Chez les lapines, des injections quotidiennes à des doses de 0,5 U/kg/jour (du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation) et de 4 et 6 U/kg (au 6<sup>e</sup> et au 13<sup>e</sup> 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<sup>®</sup>.

### *Effets sur la reproduction et la croissance :*

Les effets de BOTOX<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> par voie intramusculaire à des doses de 4 U/kg ou plus au 5<sup>e</sup> et au 13<sup>e</sup> jour de la gestation présumée et au 7<sup>e</sup> 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 rats 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.

#### *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 injection 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 DESTINÉS AUX  
CONSOUMMATEURS  
BOTOX®  
(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® 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®. 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®** agit en relâchant temporairement les muscles en hyperactivité qui peuvent être responsables des troubles suivants : yeux qui dévient vers l'intérieur (strabisme), tics de la paupière (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) ou contractions musculaires dans les membres (spasticité focale). **BOTOX®** peut également bloquer les signaux aux glandes sudoripares permettant, par conséquent, de diminuer la transpiration excessive (hyperhidrose).

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®**, 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®**,
- 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®** 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®** est conçu pour :

- être administré par voie intramusculaire pour toutes les indications à l'exception de l'hyperhidrose.
- être administré par voie intradermique pour l'hyperhidrose seulement.

**BOTOX®** ne doit être administré que par des médecins ayant les qualifications et l'expérience requises pour ce traitement et pour 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®**, 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®** 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®**. 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), céphalée, 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, céphalées et douleur au point d'injection.

### **Spasticité focale**

La plupart des effets indésirables signalés chez les patients traités pour la spasticité focale étaient légers à modérés et s'atténaient sans avoir recours à des soins médicaux. Les effets indésirables étaient les suivants : douleurs dans le membre touché, modification de l'aisance du mouvement du muscle, augmentation de la sensibilité au toucher ou à la douleur et céphalée. Les effets

indésirables 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.

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de **BOTOX®**, 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](mailto: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