

## MENTIONS LEGALES

### **BOTOX 50, 100 ou 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable**

#### **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Toxine botulinique de type A (*de Clostridium botulinum*), 50, 100 ou 200 UNITES ALLERGAN pour un flacon. Une unité correspond à la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris.

Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre.

Excipients : albumine humaine, chlorure de sodium

#### **FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable.

Poudre blanche.

#### **DONNEES CLINIQUES**

##### **INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

###### **Adultes**

###### **Dysfonctions vésicales**

Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant :

- 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et
- fréquence urinaire définie par un nombre de mictions  $\geq 8$  par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.

Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :

- les patients blessés médullaires,
- les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

###### **Adultes et enfants de plus de 12 ans**

- Troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente,
- Blépharospasme,
- Spasme hémifacial,
- Torticolis spasmodique,
- Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.

###### **Adultes et enfants de 2 ans et plus**

- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.

#### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

## **Recommandations générales**

BOTOX doit être administré dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications et avec un plateau technique adapté.

Les doses recommandées de BOTOX ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques. Elles sont exprimées en UNITES ALLERGAN (voir rubrique 4.4) et sont différentes des autres préparations de toxine botulinique.

**Si différentes présentations de BOTOX sont utilisées dans le cadre d'une procédure d'injection, une attention doit être apportée à l'utilisation de la bonne quantité de solvant en reconstituant le nombre d'unités par 0,1 ml déterminé. La quantité de solvant varie entre BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, BOTOX 100 UNITES ALLERGAN et BOTOX 200 UNITES ALLERGAN. Chaque seringue sera étiquetée en conséquence.**

En cas d'antécédents d'atteinte neurogène de la face, il est recommandé de réduire la posologie lors de la première séance d'injections (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### *Patients âgés*

Le traitement initial doit être débuté avec la plus faible dose recommandée pour l'indication considérée. Les patients âgés ayant des antécédents médicaux significatifs et des traitements concomitants doivent être traités avec prudence.

### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de BOTOX dans le traitement des troubles de l'oculomotricité, du blépharospasme, du spasme hémifacial, ou de la dystonie cervicale n'ont pas été établies chez les enfants (de moins de 12 ans). Aucune donnée n'est disponible.

La tolérance et l'efficacité de BOTOX dans le traitement de la spasticité n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de BOTOX dans le traitement des dysfonctions vésicales n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans). Aucune donnée n'est disponible.

La tolérance et l'efficacité de BOTOX dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire primaire n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

### *Intervalle minimum entre 2 séances d'injection :*

La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par BOTOX. En conséquence, par mesure de prudence, un intervalle minimum entre 2 séances d'injection doit être respecté :

- Pour l'indication dans l'hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux : 4 mois.
- Pour l'indication traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte et l'enfant de 2 ans et plus : 3 mois.
- Pour les autres indications chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : 2 mois et 10 semaines pour le traitement du torticolis spasmodique.
- Pour l'indication dans l'hyperactivité vésicale chez l'adulte : lorsque les bénéfices de l'injection précédente s'estompent (en général, 6 mois) et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.
- Pour l'indication dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique chez l'adulte : lorsque les bénéfices de l'injection précédente s'estompent (en général, 9 mois) et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.

## **Technique d'injection**

Voie intramusculaire stricte ou intradermique stricte suivant l'indication. Se reporter aux recommandations spécifiques à chaque indication, décrites plus bas.

De façon générale, la dose optimale comme le nombre de sites d'injection par muscle n'ont pas été établis pour toutes les indications. Dans ce cas, les schémas posologiques devront être établis individuellement par le praticien. Les doses optimales doivent toujours être établies par titration et ne doivent pas dépasser la dose maximale recommandée.

Après désinfection de la peau, la dose de BOTOX diluée est injectée à l'aide d'une aiguille stérile de calibre adapté au muscle à injecter.

Le guidage électromyographique peut augmenter la précision de l'injection : l'activité électrique enregistrée par la pointe de l'aiguille d'injection est utilisée comme guide pour le positionnement dans le muscle cible.

Ce guidage est impératif dans le traitement du strabisme.

Chez l'enfant, les injections de toxine botulinique doivent être administrées par des médecins spécialisés et ayant une forte expérience de ce traitement chez l'enfant. Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste ...) et associé à une prise en charge réadaptive.

Chez les patients adultes atteints d'hyperactivité vésicale, ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant médecin urologue et gynécologue-obstétricien ayant reçu une formation spécifique d'utilisation de la toxine botulinique dans cette indication sous la supervision d'un urologue. Les injections de toxine botulinique doivent être réalisées sous visualisation cystoscopique, via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone.

Chez les patients adultes atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique, ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant médecin urologue et médecin de médecine physique et de réadaptation ayant reçu une formation spécifique d'utilisation de la toxine botulinique dans cette indication sous la supervision d'un urologue. Les injections de toxine botulinique doivent être réalisées sous visualisation cystoscopique, via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone.

Pour les instructions concernant la reconstitution, la manipulation et l'élimination de BOTOX, voir rubrique 6.6.

Après reconstitution, BOTOX ne doit être utilisé que pour une seule séance d'injection pour un seul patient.

## **BLEPHAROSPASME**

### **1) Préparation du produit**

Préparer une solution contenant 2,5 unités pour 0,1 ml.

### **2) Posologie et mode d'administration**

Utiliser une aiguille de 27 ou 30 gauges (0,40 ou 0,30 mm).

Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire.

La dose initiale recommandée pour le traitement du blépharospasme bilatéral est de 17,5 unités par œil (0,70 ml) avec la répartition suivante :

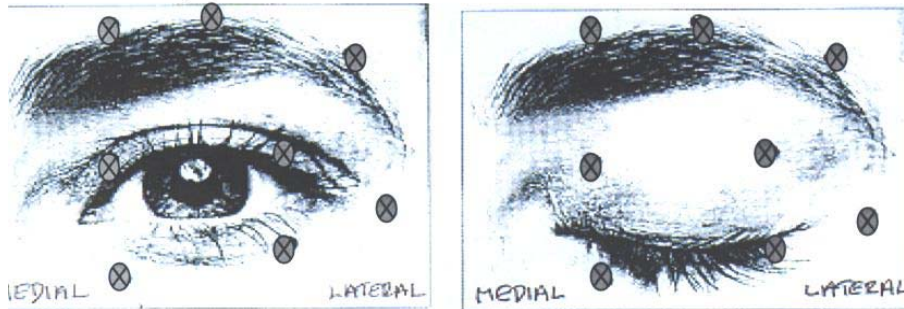
- 7,5 unités (0,30 ml) répartis entre trois sites (2,5 unités par site) : partie interne et externe du muscle orbiculaire de la paupière supérieure et partie externe pré-tarsienne du muscle orbiculaire de la paupière inférieure.
- 5 unités (0,20 ml) dans l'arcade sourcilière répartis en 2 sites (2,5 unités par site).
- 5 unités (0,20 ml) dans la zone faciale supérieure.

La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités (1 ml) par orbiculaire.

Le fait d'éviter d'injecter près du muscle releveur de la paupière supérieure permet de réduire la complication par un ptosis.

Le fait d'éviter d'injecter dans la paupière inférieure médiane, et donc d'atténuer la diffusion dans le petit oblique, permet de réduire la complication par une diplopie.

Les schémas suivants indiquent les sites possibles d'injection :



En général, l'effet des injections apparaît dans les trois jours et atteint un pic une ou deux semaines après le traitement. Chaque traitement dure environ trois mois, à la suite desquels la procédure peut être répétée indéfiniment. Lors des réinjections, la dose peut être augmentée jusqu'à deux fois si le résultat du traitement initial est considéré insuffisant. Toutefois, il semble n'y avoir qu'un faible bénéfice à injecter plus de 5 Unités par site.

La dose totale ne doit pas dépasser 100 Unités (4 ml) tous les 3 mois.

Normalement, un traitement plus fréquent que tous les 3 mois n'apporte aucun bénéfice supplémentaire.

### **SPASME HEMIFACIAL**

Les doses et la technique d'injection sont identiques à celles décrites pour le traitement du blépharospasme unilatéral.

Un contrôle électromyographique peut être nécessaire pour identifier les petits muscles circulaires.

Les patients présentant un spasme hémifacial ou des troubles du VII<sup>e</sup> nerf crânien seront traités comme pour un blépharospasme unilatéral ; les autres muscles affectés du visage étant injectés si besoin.

### **TORTICOLIS SPASMODIQUE**

#### **1) Préparation du produit**

Préparer une solution contenant 10 unités pour 0,1 ml.

#### **2) Posologie et mode d'administration**

Utiliser une aiguille de 25, 27 ou 30 gauges (0,50, 0,40 ou 0,30 mm).

Lors des essais cliniques, le traitement du torticolis spasmodique consistait typiquement en l'injection de BOTOX dans le(s) muscle(s) sterno-cléido-mastoïdien(s), releveur(s) de l'omoplate, scalène, splénius de la tête, grand complexus, transversaire du cou, et/ou trapèze. Cette liste n'est pas exhaustive ; tout muscle responsable du contrôle de la position de la tête peut être impliqué et donc nécessiter un traitement.

La masse musculaire et le degré d'hypertrophie ou d'atrophie sont des facteurs à prendre en considération lors de la sélection de la dose appropriée. Les schémas d'activation musculaire peuvent changer spontanément en cas de torticolis spasmodique, sans changement de la présentation clinique de la dystonie.

En cas de difficulté pour isoler les muscles à injecter, les injections doivent être faites avec assistance électromyographique.

Les doses initiales recommandées sont les suivantes :

- sterno-cleido-mastoïdien : 40 à 75 Unités (0,40 à 0,75 ml), splénius : 75 Unités - 50 à 150 Unités (0,75 ml) et trapèze : 75 Unités - 50 à 100 Unités (0,75 ml).  
Pour chaque muscle, la dose sera répartie en 3 sites.
- élévateur de l'omoplate : 50 Unités (0,5 ml) répartis en 2 sites ;
- scalène : 25 Unités (0,25 ml).

Lors des essais cliniques contrôlés initiaux visant à établir la tolérance et l'efficacité dans le torticolis spasmodique (dystonie cervicale), les doses de solution reconstituée de BOTOX allaient de 140 à 280 Unités. Lors d'études plus récentes, les doses allaient de 95 à 360 Unités (avec une moyenne approximative de 240 Unités). Comme pour tout traitement médicamenteux, la dose initiale chez un patient naïf sera la dose minimale efficace.

Ne pas administrer plus de 50 unités (0,50 ml) par site.

Afin de minimiser le risque de dysphagie, le sterno-cleido-mastoïdien ne doit pas être injecté de façon bilatérale, ni recevoir plus de 100 unités (1 ml) par séance.

La dose totale ne doit jamais excéder 200 unités (2 ml) lors de la première séance.

Des ajustements pourront être faits lors des séances suivantes en fonction de la réponse initiale, sans dépasser une dose totale de 300 unités (3 ml) par séance.

Le nombre optimal de sites d'injection dépend de la taille du muscle.

L'amélioration clinique apparaît généralement au cours des deux semaines suivant l'injection. Le bénéfice clinique apparaît généralement vers la sixième semaine après l'injection. Une nouvelle injection peut être faite lorsque l'effet clinique de l'injection précédente a diminué.

La durée de l'effet bénéfique rapportée dans les essais cliniques a montré des variations importantes (de 2 à 33 semaines), avec une durée plus souvent rencontrée de 3 mois, le tout dépendant des symptômes et des réponses individuelles des patients. Le schéma posologique doit donc être adapté aux besoins de chaque patient.

Les séances d'injection doivent être répétées en fonction de la durée de l'effet clinique. Elles seront toujours espacées d'au moins 10 semaines.

## **STRABISME**

### **1) Préparation du produit**

Préparer une solution contenant 2,5 unités pour 0,1 ml.

### **2) Posologie et mode d'administration**

Utiliser une aiguille de 27 gauges longue de 40 mm.

BOTOX est destiné à être injecté dans les muscles extra-oculaires en utilisant impérativement un guidage électromyographique (voir Technique d'injection).

Afin de préparer l'œil à l'injection de BOTOX, il est recommandé d'administrer quelques minutes avant l'injection, quelques gouttes d'anesthésique local et de décongestionnant oculaire.

Doses initiales : utiliser les plus petites doses pour le traitement de faibles déviations et les doses plus fortes pour les déviations importantes.

Pour les muscles verticaux et pour le strabisme horizontal de moins de 20 dioptries prismatiques : 1,25 unités à 2,5 unités (de 0,05 ml à 0,10 ml) quel que soit le muscle.

Pour le strabisme horizontal de 20 à 50 dioptries prismatiques : 2,5 unités à 5 unités (de 0,10 ml à 0,20 ml) quel que soit le muscle.

Pour une paralysie persistante du nerf moteur externe d'un mois ou plus : 1,25 unités à 2,5 unités (0,05 ml à 0,10 ml) dans le droit interne.

Les doses initiales de BOTOX dilué provoquent habituellement la paralysie des muscles injectés un à deux jours après l'injection : l'intensité de cette paralysie augmente pendant la première semaine. La

paralysie dure 2 à 6 semaines et se résorbe progressivement pendant une période à peu près équivalente. Les sur-corrrections durant plus de 6 mois sont rares.

La moitié des patients environ aura besoin de doses supplémentaires, du fait d'une paralysie insuffisante du muscle après la dose initiale, ou à cause de facteurs mécaniques tels que d'importantes déviations ou restrictions, ou encore à cause du manque de fusion motrice binoculaire pour stabiliser l'alignement.

## **ADULTE: TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE LOCAL DE LA SPASTICITE (HYPERACTIVITE MUSCULAIRE) DES MEMBRES SUPERIEURS ET/OU INFERIEURS**

### **1) Préparation du produit**

Préparer une solution dont la dilution est adaptée à la posologie.

### **2) Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent.

Posologies moyennes par muscle injecté :

<b>Muscle</b>	<b>Dose totale; Nombre de sites</b>
Biceps brachial (Biceps brachii)	100 à 200 Unités; jusqu'à 4 sites
Fléchisseur commun profond des doigts (Flexor digitorum profundus)	15 à 50 Unités; 1 à 2 sites
Fléchisseur commun superficiel des doigts (Flexor digitorum sublimis)	15 à 50 Unités; 1 à 2 sites
Grand palmaire (Flexor carpi radialis)	15 à 60 Unités; 1 à 2 sites
Cubital antérieur (Flexor carpi ulnaris)	10 à 50 Unités; 1 à 2 sites
Adducteur du pouce (Adductor Pollicis)	20 Unités; 1 à 2 sites
Long fléchisseur propre du pouce (Flexor Pollicis Longus)	20 Unités; 1 à 2 sites
Tibial postérieur (Posterior tibialis)	50 à 150 Unités; 2 à 4 sites
Tibial antérieur (Anterior tibialis)	70 à 100 Unités; 2 sites
Soléaire (Soleus)	50 à 200 Unités; 2 à 4 sites
Long fléchisseur commun et court fléchisseur des orteils (Flexor digitorum longus/brevis)	50 à 150 Unités; 2 à 4 sites
Gastrocnémien chefs médial et latéral (Gastrocnemius medial/lateral)	50 à 200 Unités; 2 à 4 sites
Long extenseur de l'hallux (extensor hallucis longus)	50 à 100 Unités; 2 à 4 sites
Adducteurs (adductor)	50 à 200 Unités; 2 à 4 sites
Ischiojambiers et sartorius (biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, sartorius)	50 à 200 Unités; 2 à 4 sites

Dans les essais cliniques, la dose totale administrée par séance d'injection n'a pas dépassé 360 Unités. La dose totale doit être répartie entre les différents muscles sélectionnés.

En général, la dose totale maximale est fixée à 6 Unités/kg.

## **Mode d'administration**

Utiliser une aiguille de 25, 27 ou 30 gauges pour les muscles superficiels et une aiguille plus longue pour les muscles plus profonds.

Afin d'isoler les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile. Le choix de plusieurs sites d'injection par muscle permet de répartir plus uniformément BOTOX et s'avère particulièrement utile pour les gros muscles.

L'amélioration clinique de l'hypertonie musculaire s'observe généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injection. L'effet clinique maximal apparaît généralement quatre à six semaines après le traitement. Les séances d'injection pourront être répétées si besoin, mais seront toujours espacées d'au moins 3 mois.

Dans les essais cliniques, l'intervalle entre 2 séances d'injection était compris entre 12 et 16 semaines.

Lors d'une nouvelle séance d'injection, l'intensité et le type de spasticité musculaire peuvent conduire à modifier la dose de BOTOX administrée et le choix des muscles à injecter.

## **ENFANT DE 2 ANS ET PLUS : TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE LOCAL DE LA SPASTICITE (HYPERACTIVITE MUSCULAIRE) DES MEMBRES SUPERIEURS ET/OU INFÉRIEURS**

### **1) Préparation du produit**

Préparer une solution dont la dilution est adaptée à la posologie.

### **2) Posologie et mode d'administration**

Après reconstitution, BOTOX est injecté avec une aiguille stérile de 27 ou 30 gauges et de longueur adaptée aux muscles ciblés.

Pour localiser les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile.

La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire locale et la réponse du patient au traitement précédent. Dans les essais cliniques, des doses par muscle comprises entre 0,5 et 2,0 Unités/kg de masse corporelle pour le membre supérieur et de 2,0 à 4,0 Unités/kg de masse corporelle pour le membre inférieur ont été administrées à chaque séance de traitement.

Ne pas dépasser la dose initiale recommandée à l'initiation du traitement.

Dans le traitement du pied en équin, deux injections sont faites dans chacun des chefs médial (interne) et latéral (externe) du muscle gastrocnémus (jumeau) atteint.

En cas d'hémiplégie, la dose initiale recommandée est de 4 Unités par kg injectées dans le membre concerné.

En cas de diplégie, la dose initiale recommandée est de 6 Unités par kg, à répartir entre les deux membres concernés.

Il conviendra de strictement respecter la dose initiale recommandée chez les enfants, en particulier, pour ceux :

- qui présentent des comorbidités associées notamment celles avec troubles de déglutition ou respiratoire préexistant,
- dont les muscles à traiter sont peu développés,
- qui nécessitent une injection multisite,
- qui bénéficient d'injections sous anesthésie générale.

A titre indicatif, le tableau ci-dessous fournit des directives pour l'injection de BOTOX dans le traitement de la spasticité locale chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

Dans tous les cas, lors du choix de la dose, une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque devra être envisagée, afin de réduire le risque des effets indésirables notamment le risque de diffusion de la toxine à distance du site d'administration (voir rubriques 4.4 et 4.8). En fonction de la réponse au traitement précédent, la dose peut être augmentée au-dessus de la dose initiale recommandée avec une extrême précaution, sans toutefois dépasser la dose maximale par session indiquée ci-dessous. La dose et le plan de traitement devront être réévalués en cas de survenue d'effets indésirables.

<b>Enfants âgés de 2 ans et plus</b> (muscles cités à titre indicatif)	<b>Dose par muscle</b> (Unités/kg)	<b>Dose maximale par session</b>
<b>Muscles du membre supérieur:</b>		
Biceps brachii, brachialis, brachioradialis	1-2	15 Unités/kg ou 350 Unités ou 50 Unités par site
Pronator quadratus	0,5-1	
Pronator teres	1-2	
Flexor carpi ulnaris/radialis	1-2	
Flexor pollicis longus/brevis/opponens	0,5-1	
Adductor pollicis	0,5-1	
Flexor digitorum profundis/superficialis	1-2	
<b>Muscles du membre inférieur:</b>		
Adductor longus/brevis/magnus	2-4	
Biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, sartorius	2-4	
Gastrocnemius	2-4	
Soleus	2-3	

L'amélioration clinique survient généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injection. Les séances d'injection doivent être répétées en fonction de la durée de l'effet clinique.

Elles seront toujours espacées d'au moins 3 mois. Une posologie adaptée devrait permettre d'obtenir un intervalle d'au moins 6 mois entre deux séances.

## **HYPERHIDROSE AXILLAIRE**

### **1) Préparation du produit**

Préparer une solution contenant 100 Unités pour 4 ml ou 2,5 Unités pour 0,1 ml.

### **2) Posologie et mode d'administration**

Utiliser une aiguille de 30 gauges.

Injecter 50 Unités de BOTOX en injection intradermique stricte, réparties uniformément en plusieurs sites de la zone d'hyperhidrose de chaque aisselle distants les uns des autres d'environ 1 à 2 cm. La zone d'hyperhidrose peut être déterminée en utilisant des méthodes standardisées, comme la méthode de Minor (test à l'iode). Des doses différentes de 50 Unités par aisselle n'ont pas été étudiées et ne peuvent donc pas être recommandées.

L'amélioration clinique survient en général au cours de la première semaine suivant la séance d'injection.

La réponse au traitement est supérieure à 4 mois et peut durer 1 an ou plus. Des injections supplémentaires peuvent être faites lorsque l'effet clinique des injections précédentes diminue, mais il est nécessaire de respecter un délai minimum de 4 mois entre 2 séances d'injection.

## **ADULTES : DYSFONCTIONS VESICALES**

### **1) Préparation du produit**



Préparer une solution dont la dilution est adaptée à la posologie (voir rubrique 6.6).

## **2) Posologie et mode d'administration**

Au moment du traitement, les patients ne doivent pas présenter d'infection urinaire (voir rubrique 4.3).

Un examen cyto-bactériologique des urines doit être systématiquement réalisé 5 jours avant le traitement. En cas de stérilité, une antibiothérapie prophylactique doit être administrée au patient 1 à 3 jours avant le traitement, le jour du traitement et 1 à 3 jours après le traitement. En cas de colonisation bactérienne asymptomatique, une antibiothérapie adaptée doit être initiée au moins 2 jours avant, poursuivie le jour du traitement et au moins 2 jours après.

Une interruption du traitement par antiagrégant plaquettaire est recommandée au moins 3 jours avant la procédure d'injection. Les patients sous anticoagulants doivent être pris en charge de façon appropriée pour réduire le risque de saignement.

### **ADULTES : HYPERACTIVITE VESICALE**

Les patients doivent être informés que des sondages intermittents propres pour vider leur vessie pourront être nécessaires. Ils doivent eux-mêmes ou leur entourage être capables de les réaliser (voir rubrique 4.4).

Une instillation intra-vésicale d'une solution anesthésique diluée avec ou sans sédation associée peut être pratiquée avant l'injection selon les pratiques locales. En cas d'instillation d'anesthésique local, la vessie doit être drainée et rincée par une solution de chlorure de sodium stérile avant de poursuivre la procédure d'injection.

Débuter le traitement avec une dose de 50 Unités de BOTOX. Si la réponse est insuffisante, la dose étudiée de 100 Unités de BOTOX pourrait être utilisée lors des injections suivantes.

La solution reconstituée de BOTOX (voir rubrique 6.6) est injectée dans le muscle détrosoire via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. La vessie doit être instillée avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium pour permettre une visualisation adéquate des injections, tout en évitant une distension excessive.

L'aiguille doit être remplie avec approximativement 1 ml de solution reconstituée de BOTOX (selon la longueur de l'aiguille) avant le début des injections afin de vider l'air du volume mort.

L'aiguille doit être introduite environ 2 mm à l'intérieur du détrosoire, et les injections de 0,5 ml doivent être réparties en 20 sites espacés d'environ 1 cm (voir schéma ci-dessous). La dernière injection doit être réalisée avec 1 ml de solution de chlorure de sodium stérile afin de s'assurer que la dose totale aura été injectée. Une fois les injections réalisées, la solution de chlorure de sodium utilisée pour la visualisation des parois de la vessie ne doit pas être drainée afin que le patient puisse démontrer sa capacité à uriner avant de quitter l'établissement de santé. Le patient doit rester en observation au moins 30 minutes après la séance d'injection et jusqu'au retour à une miction spontanée.

L'amélioration clinique est généralement observée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Une nouvelle injection peut être considérée quand le bénéfice clinique de la précédente s'estompe (durée moyenne de l'effet observée dans les études de phase 3 avec 100 Unités de BOTOX : 166 jours (environ 24 semaines)), et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.

### **ADULTES : HYPERACTIVITE DETRUSORIENNE NEUROLOGIQUE**

Les patients doivent être informés que des sondages intermittents propres pour vider leur vessie seront nécessaires. Ils doivent eux-mêmes ou leur entourage être capables de les réaliser (voir rubrique 4.4).

Une instillation intravésicale d'une solution anesthésique diluée avec ou sans sédation associée, ou une anesthésie générale peut être pratiquée avant l'injection selon les pratiques locales. En cas d'instillation d'anesthésique local, la vessie doit être drainée et rincée par une solution de chlorure de sodium stérile avant de poursuivre la procédure d'injection.

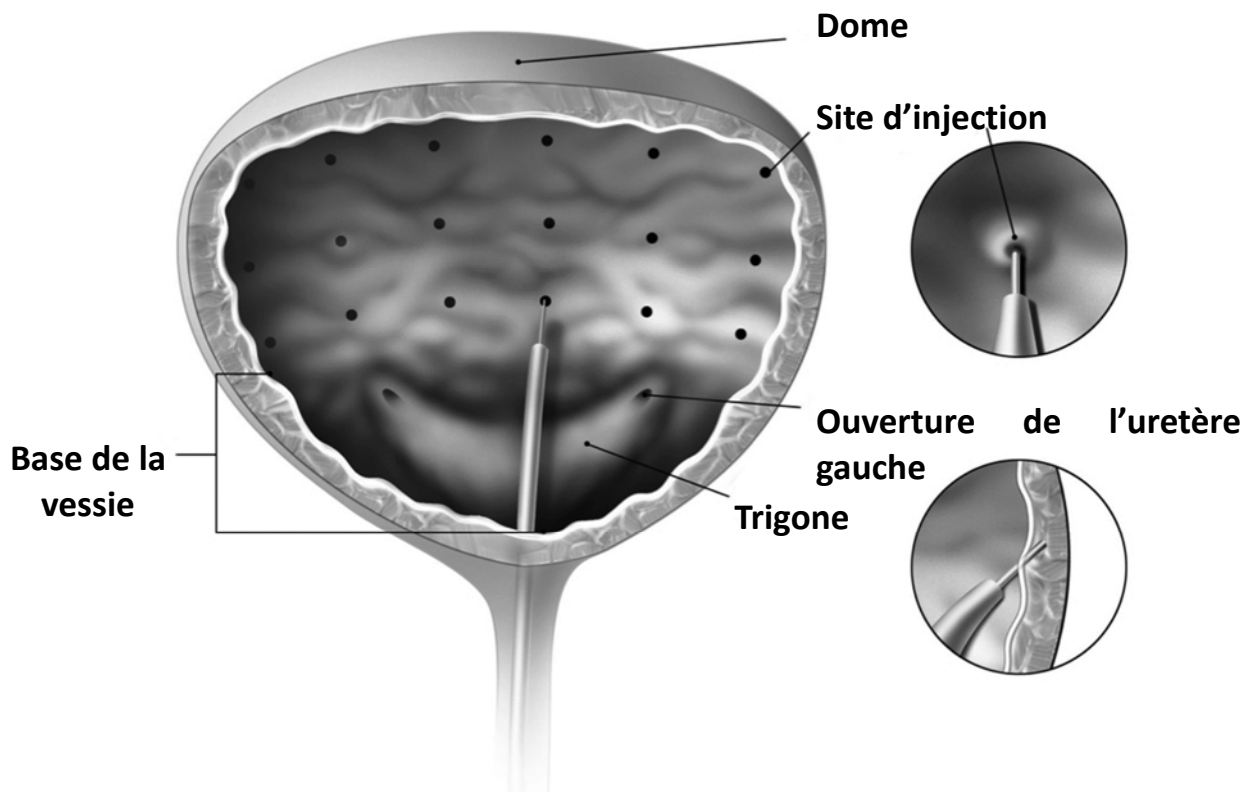
La dose recommandée est de 200 Unités de BOTOX réparties en 30 injections d'un volume de 1 ml (~ 6,7 unités) dans le détrosoire.

L'injection est réalisée sous visualisation cystoscopique, via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. La vessie doit être instillée avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium pour permettre une visualisation adéquate des injections, tout en évitant une distension excessive.

L'aiguille doit être remplie avec approximativement 1 ml de solution reconstituée de BOTOX (selon la longueur de l'aiguille) avant le début des injections afin de vider l'air du volume mort.

L'aiguille doit être introduite environ 2 mm à l'intérieur du détrusor, et les injections de 1 ml doivent être réparties en 30 sites espacés d'environ 1 cm (voir schéma). La dernière injection doit être faite avec 1 ml de solution de chlorure de sodium stérile afin de s'assurer que la dose totale aura été injectée. Une fois les injections réalisées, la solution de chlorure de sodium utilisée pour la visualisation des parois de la vessie doit être drainée. Le patient doit rester en observation au moins 30 minutes après la séance d'injection.

L'amélioration clinique est généralement observée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Une nouvelle injection peut être considérée quand le bénéfice clinique de la précédente s'estompe, environ 9 mois après (durée moyenne de l'effet observée dans les études de phase 3 : 256 à 295 jours avec 200 Unités de BOTOX), et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.



#### **Toutes indications thérapeutiques :**

En cas d'échec après une première séance de traitement, c'est-à-dire en l'absence, un mois après la séance, d'amélioration fonctionnelle significative par rapport au bilan initial, il y a lieu de :

- vérifier cliniquement, et au mieux par un examen électromyographique en milieu spécialisé, l'action de la toxine sur le(s) muscle(s) injecté(s),
- analyser les causes de l'échec :

- mauvaise sélection des muscles injectés,
- dose insuffisante,
- technique d'injection inadaptée,
- apparition d'une rétraction fixée,
- muscles antagonistes trop faibles,
- formation d'anticorps neutralisants,
- réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A,
- en l'absence d'effet indésirable suite à la première séance de traitement, pratiquer une deuxième injection comme suit :
  - ajuster la dose en prenant en compte les données de l'analyse de l'échec du traitement précédent,
  - utiliser un guidage électromyographique,
  - respecter l'intervalle de 3 mois entre la première et la deuxième injection.

En cas d'échec du traitement ou de diminution de l'effet après des injections répétées, des alternatives thérapeutiques devront être employées.

### **CONTRE-INDICATIONS**

BOTOX est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la toxine botulinique de type A ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- myasthénie grave,
- en présence d'une infection au(x) site(s) d'injection.

Dans le traitement des patients atteints de dysfonctions vésicales associées à une incontinence urinaire, BOTOX est également contre-indiqué :

- chez les patients présentant une infection de l'appareil urinaire au moment du traitement,
- chez les patients présentant une rétention urinaire aigüe **ou chronique chez lesquels le sondage intermittent est contre-indiqué ou refusé par le patient.**

### **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

**LA CONCENTRATION DE LA SOLUTION RECONSTITUEE DE BOTOX EST EXPRIMEE EN UNITES ALLERGAN.**

**ETANT DONNE L'ABSENCE D'HARMONISATION DES SYSTEMES D'UNITES POUR LES DIFFERENTES TOXINES BOTULINIQUES COMMERCIALISEES, IL EST NECESSAIRE DE FAIRE PREUVE D'UNE EXTREME PRUDENCE AU CAS OU LE PASSAGE D'UNE TOXINE BOTULINIQUE D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE A LA TOXINE BOTULINIQUE D'UN AUTRE LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE S'AVERERAIT NECESSAIRE**

### **RECOMMANDATIONS POUR LA RECONSTITUTION DU PRODUIT**

La préparation du produit doit être réalisée dans un local approprié et par du personnel expérimenté (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation).

### **RECOMMANDATIONS EN CAS D'INCIDENT LORS DE LA MANIPULATION DE LA TOXINE**

En cas d'incident lors de la manipulation de la toxine, des mesures appropriées doivent être prises (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation).

L'INJECTION DOIT ETRE REALISEE PAR UN MEDECIN SPECIALISTE AYANT UNE BONNE EXPERIENCE DE L'UTILISATION DE LA TOXINE BOTULINIQUE DANS LES INDICATIONS PREVUES PAR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.

Les doses recommandées et les fréquences d'administration ne doivent pas être dépassées en raison du risque de surdosage, de faiblesse musculaire excessive, de diffusion de la toxine à distance du site d'administration et de formation d'anticorps neutralisants (voir rubrique 4.2). La dose initiale pour le traitement de patients naïfs doit correspondre à la plus faible dose recommandée pour l'indication considérée.

L'existence d'antécédents d'atteinte neurogène de la face (paralysie faciale, polyradiculonévrite...) nécessite lors de la première injection, d'utiliser des doses égales au quart de la dose recommandée.

Les professionnels de santé comme les patients doivent savoir que des effets indésirables peuvent survenir même si les injections précédentes ont été bien tolérées. Toutes les précautions doivent être prises lors de chaque administration.

Des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été rapportés (voir rubrique 4.8), ayant parfois conduit à des décès suite à une dysphagie, une pneumonie et/ou une asthénie significative. Les symptômes sont cohérents avec le mécanisme d'action de la toxine botulinique et ont été rapportés quelques heures à quelques semaines après l'injection. Le risque d'apparition de ces symptômes est probablement plus important chez les patients présentant des pathologies sous-jacentes ou des comorbidités qui les prédisposent à ces symptômes, notamment les enfants et les patients adultes traités pour spasticité, et recevant de fortes doses.

Les patients traités à dose thérapeutique peuvent aussi présenter une faiblesse musculaire excessive.

Les patients âgés et les patients affaiblis doivent être traités avec prudence. Généralement, les études cliniques menées avec BOTOX n'ont pas identifié de différences dans la réponse au traitement entre les patients âgés et les patients plus jeunes. La sélection de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence en commençant généralement par la dose la plus faible de l'intervalle de dose recommandé.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patient avant tout traitement par BOTOX.

Une dysphagie a également été rapportée après injection dans des sites autres que les muscles cervicaux (voir rubrique 4.4. "Torticolis spasmodique").

BOTOX ne sera utilisé qu'avec d'extrêmes précautions et sous surveillance étroite chez les patients ayant des manifestations infracliniques ou cliniques d'anomalie de la transmission neuromusculaire, par exemple une myasthénie grave ou un syndrome de Lambert-Eaton, chez les patients présentant des neuropathies périphériques motrices (telles que sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie motrice) et chez les patients avec des troubles neurologiques sous-jacents. Ces patients peuvent présenter une sensibilité accrue aux médicaments tels que BOTOX, même à des doses thérapeutiques, avec pour résultat une faiblesse musculaire excessive et un risque élevé d'effets systémiques cliniquement significatifs, y compris une dysphagie sévère et une atteinte de la fonction respiratoire.

La toxine botulinique doit être utilisée par des médecins spécialistes et uniquement si le bénéfice du traitement est supérieur aux risques.

Les patients ayant des antécédents de dysphagie et d'aspiration pulmonaire doivent être traités avec la plus grande prudence.

Les patients et leur entourage doivent être avertis de ces risques et de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas de troubles de la déglutition, de troubles du langage ou de troubles respiratoires.

Comme pour tout traitement permettant à des patients précédemment sédentarisés de reprendre des activités, il est nécessaire de leur conseiller une reprise d'activité progressive.

Une connaissance de l'anatomie et de toute altération de l'anatomie due à des interventions chirurgicales antérieures, est nécessaire avant l'administration de BOTOX, et l'injection dans des structures anatomiques fragilisées doit être évitée.

Un pneumothorax lié à la procédure d'injection a été rapporté suite à l'administration de BOTOX au niveau du thorax. La prudence est recommandée lors d'injections proches des poumons, particulièrement au niveau des apex pulmonaires ou d'autres structures anatomiques sensibles.

Des effets indésirables graves d'évolutions fatales ont été rapportés chez des patients ayant reçu des injections hors AMM de BOTOX directement dans les glandes salivaires, la sphère oro-linguo-pharyngée, l'œsophage et l'estomac. Certains patients présentaient une dysphagie ou une faiblesse significative.

Des réactions d'hypersensibilité grave et/ou immédiate, incluant anaphylaxie, maladie sérique, urticaire, œdème des tissus mous et dyspnée, ont été rarement rapportées. Certaines de ces réactions ont été rapportées après utilisation de BOTOX seul ou en association à d'autres produits impliqués dans des réactions similaires. En cas de survenue d'une telle réaction, les injections de BOTOX doivent être arrêtées et un traitement médical approprié, tel que l'adrénaline, doit être immédiatement instauré. Un cas d'anaphylaxie a été rapporté dans lequel le patient est décédé, après avoir reçu une injection de BOTOX inadéquatement dilué dans 5 ml de lidocaïne à 1%.

Comme pour toute injection, des traumatismes liés à la procédure sont possibles. Une injection peut entraîner localement une infection, une douleur, une inflammation, des paresthésies, une hypoesthésie, une sensibilité, un gonflement, un érythème, et/ou un saignement/une ecchymose. La douleur et/ou l'anxiété liées à l'aiguille peuvent entraîner des réactions vasovagales telles que syncope, hypotension etc.

Des précautions sont nécessaires en cas d'utilisation de BOTOX en présence d'une inflammation au(x) site(s) proposé(s) d'injection, ou d'une faiblesse excessive ou d'une atrophie du muscle cible. Des précautions sont également nécessaires en cas d'utilisation de BOTOX pour traiter des patients ayant une neuropathie motrice périphérique (telle qu'une sclérose latérale amyotrophique ou une neuropathie motrice).

Des effets indésirables impliquant le système cardiovasculaire, dont arythmie et infarctus du myocarde, pouvant parfois être fatals, ont été également rapportés. Certains de ces patients présentaient des facteurs de risque, dont une maladie cardiovasculaire.

De nouvelles crises convulsives ou des convulsions récurrentes ont été rapportées, typiquement chez des patients prédisposés à de tels événements. La relation exacte de ces événements avec l'injection de toxine botulinique n'a pas été établie. Les cas recueillis chez l'enfant concernaient principalement des patients atteints de paralysie cérébrale traités pour une spasticité.

La formation d'anticorps neutralisants contre la toxine botulinique de type A est susceptible de réduire l'efficacité du traitement par BOTOX en inactivant l'action biologique de la toxine. Les résultats de certaines études suggèrent que des injections de BOTOX à des intervalles plus courts ou à des doses plus élevées pourraient conduire à une incidence plus élevée de formation d'anticorps. Le cas échéant, le potentiel de formation d'anticorps peut être minimisé en injectant la dose minimale efficace en respectant les intervalles les plus longs cliniquement recommandés entre les injections.

Les variations dans la réponse clinique constatée lors d'injections répétées de BOTOX (comme avec les autres toxines botuliniques) peuvent résulter des différences entre les procédures de reconstitution, les intervalles entre les injections, les muscles injectés et les faibles variations des valeurs d'activité de la toxine en fonction du test biologique utilisé.

### **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de BOTOX dans des indications autres que celle décrites dans la rubrique 4.1 pour la population pédiatrique n'ont pas été établies. De très rares cas de pharmacovigilance de possible diffusion de la toxine à distance du site d'injection ont été rapportés après la commercialisation de BOTOX chez des patients pédiatriques présentant des comorbidités, principalement une paralysie cérébrale. Généralement, la dose utilisée dans ce cas était au-dessus de celle recommandée (voir rubrique 4.8).

De très rares cas spontanés de décès parfois associés à une pneumonie d'inhalation ont concerné des enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale sévère, après traitement par la toxine botulinique, dont des cas d'utilisation hors AMM (par exemple dans la région du cou). Une précaution extrême est nécessaire lors du traitement de patients pédiatriques ayant un déficit neurologique significatif, une dysphagie, ou des antécédents récents de pneumonie par inhalation ou de pneumopathie.

Le traitement de patients présentant un mauvais état général ne doit se faire que si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques.

Dans la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une infirmité motrice cérébrale, une évaluation fonctionnelle initiale précise doit être effectuée en milieu spécialisé. Elle permet :

- d'évaluer la pertinence de l'indication :
  - spasticité prédominante,
  - absence de faiblesse musculaire parfois masquée par l'hypertonie. Cette faiblesse pourrait être aggravée par une injection de toxine botulinique,
  - absence de rétraction fixée importante ou de cicatrice post-chirurgicale rendant inutile une injection de toxine botulinique,
- de déterminer les différentes composantes du traitement (kinésithérapie, port d'attelles...),
- d'adapter le traitement en fonction de l'évolution du résultat de l'évaluation.

### Blépharospasme

La diminution du clignement à la suite de l'injection de la toxine botulinique dans le muscle orbiculaire peut conduire à une exposition prolongée de la cornée, à une lésion épithéliale persistante et à une ulcération de la cornée en particulier chez les patients ayant présenté une paralysie faciale. Dans ce cas, des mesures préventives et curatives doivent être prises.

Un examen attentif de la sensibilité cornéenne des yeux ayant été opérés précédemment doit être réalisé, il ne faut pas effectuer d'injection dans la région de la paupière inférieure afin d'éviter un ectropion et un traitement efficace de toute lésion épithéliale est requis. Ceci peut nécessiter l'utilisation de gouttes oculaires protectrices, d'une pommade, de lentilles de contact thérapeutiques souples, ou la fermeture de l'œil par un patch occlusif ou d'autres moyens.

Des ecchymoses surviennent aisément dans les tissus mous palpébraux. Ceci peut être minimisé en appliquant une légère pression au site d'injection immédiatement après celle-ci.

En raison de l'action anticholinergique de la toxine botulinique, des précautions sont nécessaires lors du traitement de patients à risque de glaucome à angle fermé, y compris les patients ayant des angles anatomiquement étroits.

### Torticolis spasmodique

Les patients atteints de torticolis spasmodique (dystonie cervicale) doivent être informés de la possibilité de survenue d'une dysphagie, laquelle peut être très légère mais peut également être sévère. La dysphagie peut persister durant deux à trois semaines après l'injection, mais a été rapportée jusqu'à cinq mois post-injection. Du fait de la dysphagie, il existe un risque potentiel d'aspiration pulmonaire, de dyspnée et occasionnellement de nécessité d'alimentation par sonde gastrique. De très rares cas de dysphagie ayant entraîné une pneumopathie d'inhalation et un décès ont été rapportés.

La limitation de la dose injectée dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien à moins de 100 Unités pourrait diminuer la survenue de dysphagie. Il a été rapporté que les patients ayant une masse musculaire cervicale plus faible, ou que les patients recevant des injections sterno-cléido-mastoïdiennes bilatérales, présentaient un risque plus élevé de dysphagie.

La dysphagie est attribuée à la diffusion de la toxine aux muscles œsophagiens. Des injections dans le releveur de l'omoplate pourraient être associées à un risque accru d'infection des voies respiratoires supérieures et de dysphagie.

Une dysphagie pourrait contribuer à une diminution de la prise alimentaire et hydrique, avec pour conséquence une perte de poids et une déshydratation. Les patients ayant une dysphagie infraclinique pourraient encourir un risque accru de dysphagie plus sévère après une injection de BOTOX.

### Spasticité des membres supérieurs/inférieurs chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte

Dans le traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs, BOTOX n'a été étudié qu'en association avec les traitements habituels, et

ne vise pas à les remplacer. Il est peu probable que BOTOX puisse améliorer la mobilité d'une articulation bloquée par une contracture fixée.

Des cas de décès post-commercialisation ont été rapportés (parfois associés à des pneumopathies d'inhalation) et de diffusion de la toxine à distance du site d'injection chez des enfants présentant des co-morbidités, principalement une infirmité motrice cérébrale après traitement par toxine botulinique (Voir les mises en garde de la rubrique 4.4 « Population pédiatrique »).

#### Hyperhidrose axillaire

Le recueil des antécédents médicaux et un examen clinique, ainsi que des explorations spécifiques supplémentaires le cas échéant, sont nécessaires pour éliminer des causes potentielles d'hyperhidrose secondaire (telles qu'une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome). Ceci évitera le traitement symptomatique de l'hyperhidrose sans diagnostic et/ou le traitement de la pathologie sous-jacente.

#### Dans le traitement des patients atteints de dysfonctions vésicales :

Les précautions médicales d'usage doivent être mises en œuvre lors de la cystoscopie.

#### **Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale :**

Le volume résiduel d'urine post-mictionnel doit être évalué pendant les 2 semaines suivant le traitement puis de façon périodique selon avis médical jusqu'à 12 semaines. Les patients doivent être avertis de contacter leur médecin s'ils présentent des difficultés mictionnelles car les sondages intermittents seront nécessaires.

Les hommes atteints d'hyperactivité vésicale et présentant des signes ou symptômes d'obstruction urinaire ne doivent pas être traités par BOTOX.

#### **Chez les patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique :**

Le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique par injection intradétrusorienne de BOTOX peut conduire à une rétention urinaire et nécessiter que le patient utilise un sondage intermittent propre pour vider la vessie.

Par conséquent, les patients doivent être informés et doivent accepter que des sondages intermittents propres pour vider leur vessie seront nécessaires. Ils doivent, eux-mêmes ou leur entourage, être capables de les réaliser.

Chez les patients conservant des mictions spontanées au moins partielles, le volume résiduel d'urine post-mictionnel doit être évalué pendant les 2 semaines suivant le traitement puis de façon périodique selon avis médical jusqu'à 12 semaines. Les patients doivent être avertis de contacter leur médecin s'ils présentent des difficultés mictionnelles car les sondages intermittents seront nécessaires.

Une hyper-réflexie autonome associée à la procédure de cystoscopie et d'injection dans le détrusor peut survenir chez les patients traités pour hyperactivité détrusorienne neurologique. Une prise en charge médicale appropriée et rapide peut alors être nécessaire.

## **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS**

Théoriquement, l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par d'autres médicaments (aminosides, curares, anticholinestérasiques, etc.) interférant directement ou indirectement avec la transmission neuromusculaire.

L'utilisation de tels médicaments doit se faire avec prudence chez les patients traités par toxine botulinique.

L'effet de l'administration, concomitante ou séparée de plusieurs mois, de différents sérotypes de neurotoxine botulinique, n'est pas connu. Une faiblesse neuromusculaire excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulinique avant la disparition totale des effets de la toxine botulinique administrée précédemment.

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

Population pédiatrique :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'enfant.

## **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

### **Grossesse**

On ne dispose pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la toxine botulinique de type A chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la toxine botulinique lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse dans l'espèce humaine.

En conséquence, la toxine botulinique ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens de contraception, sauf nécessité majeure.

### **Allaitement**

L'innocuité de l'utilisation de la toxine botulinique chez la femme allaitante n'a pas été démontrée. En conséquence, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.

### **Fertilité**

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'utilisation de la toxine botulinique de type A sur la fertilité des femmes en âge de procréer. Les études conduites chez des rats mâles et femelles ont montré des diminutions de la fertilité (Voir rubrique 5.3).

## **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES**

Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, BOTOX peut causer une asthénie, une faiblesse musculaire, des vertiges et des troubles visuels, susceptibles d'affecter la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **EFFETS INDESIRABLES**

### **Généralités**

Dans les études cliniques contrôlées, les événements indésirables considérés comme reliés à BOTOX par les investigateurs ont été rapportés chez 35 % des patients dans le blépharospasme, 28 % des patients dans la dystonie cervicale, 17 % des patients dans la paralysie cérébrale chez l'enfant, 11 % des patients dans l'hyperhidrose axillaire et 16% des patients dans la spasticité focale du membre supérieur associée à un accident vasculaire cérébral. Dans les études cliniques conduites dans l'hyperactivité vésicale idiopathique, l'incidence des événements indésirables étaient de 26% après le premier traitement et de 22% après le second traitement. Dans les études cliniques conduites dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique, l'incidence des événements indésirables était de 32% après le premier traitement et diminuait à 18% après le second traitement.

En général, les effets indésirables surviennent dans les tous premiers jours suivant l'injection, et, bien que généralement transitoires, ils peuvent durer plusieurs mois voire plus longtemps dans de rares cas.

Une faiblesse musculaire locale correspond à l'action pharmacologique attendue de la toxine botulinique sur les tissus musculaires. Cependant, une faiblesse musculaire des muscles adjacents et/ou à distance du site d'injection a été rapporté.

Comme on peut s'y attendre lors de toute procédure d'injection, la survenue d'une douleur localisée, d'une inflammation, de paresthésie, d'une hypoesthésie, d'une sensibilité douloureuse, d'un gonflement / œdème, d'un érythème, d'une infection locale, d'un saignement et/ou d'une ecchymose a été associée à l'injection. La douleur liée à l'injection et/ou l'anxiété ont entraîné des réactions vasovagales,



incluant une hypotension symptomatique transitoire et une syncope. Des cas de fièvre et de syndrome pseudo-grippal ont également été rapportés après des injections de toxine botulinique.

### **Effets indésirables : fréquence par indication**

Les effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques sont classés par indication, classe de systèmes d'organes et fréquence selon la définition suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Effets indésirables indépendants du site d'injection**

- Des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine, à distance du site d'injection ont été très rarement rapportés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation, pouvant être fatales) (voir rubrique 4.4).
- Rares réactions allergiques générales (rash, érythème, prurit, réaction anaphylactique).
- Douleurs/brûlures au point d'injection, possibles quels que soient le site d'injection ou l'indication.

### **Blépharospasme et Spasme hémifacial**

#### Affections du système nerveux

Peu fréquents : Vertiges, parésie faciale et paralysie faciale.

#### Affections oculaires

Très fréquent : Ptosis palpébral.

Fréquents : Kératite ponctuée, lagophtalmie, œil sec, photophobie, irritation oculaire et augmentation des larmoiements.

Peu fréquents : Kératite, ectropion, diplopie, entropion, troubles visuels et vision floue.

Rare : Œdème palpébral.

Très rares : Kératite ulcéraire, anomalie de l'épithélium cornéen, perforation de la cornée.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Ecchymose.

Peu fréquent : Eruption cutanée / Dermate.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : Irritation et œdème facial.

Peu fréquent : Fatigue.

### **Dystonie cervicale (Torticollis spasmodique)**

#### Infections et infestations

Fréquents : Rhinite et infection des voies respiratoires supérieures.

#### Affections du système nerveux

Fréquents : Vertiges, hypertonie, hypoesthésie, somnolence et céphalée.

#### Affections oculaires

Peu fréquents : Diplopie et ptosis palpébral.

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquents : Dyspnée et dysphonie.

#### Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Dysphagie.

Fréquents : Sécheresse buccale et nausées.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : Faiblesse musculaire.

Fréquents : Rigidité et douleur musculo-squelettiques.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Douleur.

Fréquents : Asthénie, syndrome pseudo-grippal et malaise.

Peu fréquent : Pyrexie.

**Spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte**

Affections psychiatriques

Peu fréquents : Dépression, insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquent : Hypertonie.

Peu fréquents : Hyperesthésie, hypoesthésie, céphalée, paresthésie, perte de la coordination et amnésie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertiges.

Affections vasculaires

Peu fréquent : Hypotension orthostatique.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquents : Nausées, paresthésie orale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : Ecchymoses, purpura.

Peu fréquents : Dermatite, prurit, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : Douleur dans les extrémités, faiblesse musculaire, douleurs des membres injectés.

Peu fréquents : Arthralgies et bursite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : Douleur aux sites d'injection, fièvre, syndrome pseudo-grippal, hémorragie aux points d'injection et irritation aux sites d'injection.

Peu fréquents : Asthénie, douleur, hypersensibilité aux points d'injection, malaise, hémorragie et œdème périphérique.

**Spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'enfant de 2 ans et plus**

**Spasticité du membre supérieur chez l'enfant de 2 ans et plus :**

Infections et infestations

Fréquents : Syndrome grippal, pneumonie.

Affections du système nerveux

Fréquents : Maladresse, hypokinésie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : Ecchymoses, purpura.

Peu fréquents : Dermatite, prurit, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : Faiblesse musculaire, spasmes musculaires, doigt à ressaut.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Pollakiurie.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Vomissement.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquents : Luxation, chute, contusion.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Réaction aux points d'injection.

Fréquents : Ecchymose, douleurs aux points d'injection

**Spasticité du membre inférieur chez l'enfant de 2 ans et plus:**

Infections et infestations

Très fréquents : Infection virale, infection auriculaire.

Affections du système nerveux

Fréquents : Somnolence, démarche anormale, paresthésie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Eruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : Myalgie, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Incontinence urinaire.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : Chute.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : Malaise, douleur aux points d'injection, asthénie.

Depuis la mise sur le marché, des cas possibles de diffusion de la toxine ont très rarement été rapportés chez les enfants ayant surtout des troubles associés à une infirmité motrice cérébrale. Généralement, la dose utilisée dans ces cas était au-dessus de celle recommandée (voir rubrique 4.2).

**Hyperhidrose axillaire**

Affections du système nerveux

Fréquents : Céphalées, paresthésies.

Affections vasculaires

Fréquent : Bouffées de chaleur.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : Hyperhidrose (transpiration non-axillaire), odeur cutanée anormale, prurit, nodule sous-cutané et alopecie.

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Douleur des extrémités.

Peu fréquents : Faiblesse musculaire, myalgie et arthropathie.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Douleur au site d'injection.

Fréquents : Douleur, œdème au site d'injection, hémorragie au site d'injection, hypersensibilité au site d'injection, irritation au site d'injection, asthénie, et réactions au site d'injection.

Lors de la prise en charge de l'hyperhidrose axillaire, une augmentation de la transpiration autre qu'axillaire a été rapportée chez 4,5 % des patients dans le mois suivant l'injection, sans corrélation avec les sites anatomiques affectés. On a observé que ces effets disparaissent chez approximativement 30 % des patients dans les 4 mois suivant l'injection.

Une faiblesse du bras a également été rapportée. Cet effet indésirable peu fréquent (0,7 %), transitoire et d'intensité légère, n'a pas nécessité de traitement, et s'est résolu sans séquelles. Cet effet indésirable pourrait être lié au traitement et/ou à la technique d'injection. Dans le cas peu fréquent où une faiblesse musculaire serait rapportée, un examen neurologique pourra être envisagé. En outre, une réévaluation de la technique d'injection avant toute injection ultérieure est conseillée pour garantir l'administration intradermique des injections.

Lors d'une étude non contrôlée de la tolérance de BOTOX (50 Unités par aisselle) chez des patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans (N=144), les effets indésirables survenus chez plus d'un patient (2 patients dans chacun des cas) comprenaient une douleur au site d'injection et une hyperhidrose (transpiration non-axillaire).

#### **Dysfonctions vésicales**

##### **Hyperactivité vésicale idiopathique**

#### Infections et infestations

Très fréquent : Infection du tractus urinaire.

Fréquent : Bactériurie.

#### Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent : Dysurie

Fréquents : Rétention urinaire, augmentation du volume post-mictionnel\*, pollakiurie, leucocyturie.

\*résidu post-mictionnel augmenté ne nécessitant pas le recours à l'autosondage intermittent propre.

Les effets indésirables fréquents liés à la procédure sont la dysurie et l'hématurie.

L'autosondage intermittent propre a été initié chez 6,5% des patients traités par BOTOX 100 Unités versus 0,4% du groupe placebo.

Les données disponibles sur l'administration répétée de BOTOX rapportent les mêmes types d'effets indésirables.

Parmi les 1242 patients inclus dans les études cliniques contrôlées versus placebo, 41,4% (n=514) étaient de 65 ans et plus et 14,7% (n=182) étaient âgés de 75 ans et plus. Il n'y avait pas de différence en termes de profil de tolérance entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus, à l'exception de l'incidence des infections urinaires qui était supérieure chez les patients âgés de 65 ans et plus dans les groupes placebo et BOTOX en comparaison aux patients plus jeunes.

## **Hyperactivité détrusorienne neurologique**

Les données sur la tolérance de BOTOX ont été évaluées sur 809 patients ayant participé à 4 études : 537 patients dans le groupe BOTOX (dont 262 par 200 UNITES ALLERGAN de BOTOX) et 272 dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'infection du tractus urinaire et la rétention urinaire.

### **Infections et infestations**

Fréquent : Infection du tractus urinaire.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Fréquent : Faiblesse musculaire.

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Très fréquent : Rétention urinaire.

Fréquents : Hématurie\*, dysurie\*.

### **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures**

Fréquent : Hyper-réflexie autonome\*.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquent : Fatigue.

### **Investigations**

Fréquent : Volume d'urine résiduelle augmenté (Voir rubrique 4.4).

\* liés à la procédure

Des cas de poussées de la sclérose en plaques ont été observés chez les patients atteints de sclérose en plaques dans les études cliniques dans le groupe 300 Unités de BOTOX (5,1%, dose non recommandée), 200 Unités de BOTOX (1,9%) et le groupe placebo (2,2%). Aucune différence significative entre la dose 200 Unités de BOTOX et le placebo n'a été mise en évidence.

Les données disponibles sur l'administration répétée de BOTOX rapportent les mêmes types d'effets indésirables.

## **Informations supplémentaires**

La liste suivante inclut les effets indésirables ou autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés depuis la mise sur le marché du médicament quelle que soit l'indication et pouvant être redondants avec ceux cités à la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ou à la rubrique 4.8 (Effets indésirables).

### **Affections du système immunitaire**

Anaphylaxie, angio-œdème, maladie sérique et urticaire.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Anorexie.

### **Affections du système nerveux**

Atteinte du plexus brachial, dysphonie, dysarthrie, parésie faciale, hypoesthésie, faiblesse musculaire, myasthénie grave, neuropathie périphérique, paresthésie, radiculopathie, convulsions, syncope et paralysie faciale.

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Hypoacousie, acouphènes et vertiges.

### **Affections oculaires**

Glaucome à angle fermé (dans le traitement du blépharospasme), strabisme, vision floue et troubles visuels.

#### Affections cardiaques

Arythmie, infarctus du myocarde.

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Pneumonie d'inhalation (d'issue parfois fatale), dyspnée, détresse respiratoire et insuffisance respiratoire.

#### Affections gastro-intestinales

Douleur abdominale, diarrhée, constipation, bouche sèche, dysphagie, nausée et vomissements.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Alopécie, dermatite psoriasiforme, érythème polymorphe, hyperhidrose, madarose, prurit et éruption cutanée.

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Atrophie musculaire et myalgie.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Atrophie de dénervation, malaise, fièvre.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### **SURDOSAGE**

Un surdosage de BOTOX est un terme relatif et dépend de la dose, du site d'injection, et des propriétés tissulaires sous-jacentes.

Aucun cas de toxicité systémique résultant d'une injection accidentelle de BOTOX n'a été observé. Des doses excessives peuvent entraîner une paralysie neuromusculaire généralisée et profonde, locale ou à distance du site d'injection. Aucun cas d'ingestion de BOTOX n'a été rapporté.

Les signes et symptômes d'un surdosage ne s'observent pas immédiatement après l'injection. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle ou de suspicion de surdosage, le patient sera surveillé médicalement sur une période pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines, à la recherche de signes et symptômes progressifs de faiblesse musculaire locaux ou à distance du site d'injection, pouvant inclure un ptosis, une diplopie, une dysphagie, des dysarthries, une faiblesse généralisée ou une défaillance respiratoire. Chez ces patients, des examens médicaux complémentaires sont à envisager, et un traitement médical approprié sera immédiatement instauré, pouvant inclure une hospitalisation.

Si la musculature de l'oropharynx et de l'œsophage est affectée, une fausse route peut survenir, avec développement possible d'une pneumonie d'inhalation. En cas d'apparition d'une paralysie des muscles respiratoires ou d'une faiblesse excessive de ces muscles, une intubation et une ventilation assistée seront requises jusqu'à la guérison pouvant nécessiter une trachéotomie et une ventilation mécanique prolongée en plus des autres traitements de soutien.

Il n'existe pas d'antidote. Il conviendra d'avoir recours à un traitement symptomatique si nécessaire

### **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES**

**Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MYORELAXANTS A ACTION PERIPHERIQUE**

## **Code ATC : M03AX01**

### **(M : Muscle et squelette)**

La toxine botulinique de type A bloque la libération périphérique d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques, en clivant la SNAP-25, une protéine impliquée dans le stockage et la libération de l'acétylcholine à partir des vésicules situées dans les terminaisons nerveuses.

Après un certain temps, de nouvelles terminaisons nerveuses se forment et les connexions se rétablissent.

La récupération après une injection intramusculaire a normalement lieu dans les 12 semaines qui suivent l'injection, du fait du bourgeonnement des terminaisons nerveuses et de leur reconnexion avec les plaques motrices.

Après injection dans le détroisor, BOTOX inhibe le message efférent contrôlant l'activité motrice du détroisor en bloquant la libération d'acétylcholine (voie parasympathique).

### ETUDES CLINIQUES

#### **Hyperhidrose axillaire**

Un essai clinique multicentrique en double aveugle a été réalisé chez des patients présentant une hyperhidrose axillaire bilatérale persistante (définie à l'inclusion par une mesure gravimétrique d'une quantité de sueur par aisselle d'au moins 50 mg sur une période de 5 minutes à température ambiante et au repos). 320 patients ont été randomisés pour recevoir soit 50 Unités de BOTOX (N=242) soit le placebo (N=78).

Les répondeurs étaient définis comme les patients montrant une réduction de production de sueur axillaire d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale de la mesure de la production de sueur. Le critère principal défini comme étant le taux de répondeurs à quatre semaines après l'injection était de 93,8 % dans le groupe BOTOX et de 35,9 % dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Le taux de répondeurs est resté significativement plus élevé ( $p < 0,001$ ) dans le groupe BOTOX que dans le groupe placebo, à tous les points de mesure jusqu'à 16 semaines suivant l'injection.

Une étude de suivi en ouvert a été réalisée sur 12 mois, incluant 207 patients ayant reçu jusqu'à 3 injections de BOTOX.

Au total, sur les 2 études 174 patients ont terminé la période de 16 mois (4 mois en double aveugle et 12 mois de suivi en ouvert). Le taux de répondeurs à la 16<sup>ème</sup> semaine suivant la première (N=287), la deuxième (N=123) et la troisième (N=30) injection était respectivement de 85,0 %, 86,2 % et 80,0 %. La durée moyenne de l'effet après la première injection (basée sur l'ensemble des 2 études) était de sept mois et demi, cependant, pour 27,5 % des patients, la durée de l'effet était de 1 an ou plus.

#### **Hyperactivité vésicale**

Deux études cliniques de phase 3 randomisées en double aveugle, multicentriques, contrôlées versus placebo sur 24 semaines ont été réalisées chez des patients présentant une hyperactivité vésicale avec des symptômes incluant incontinence urinaire, urgenterie et pollakiurie. Mille cent cinq (1105) patients dont les symptômes étaient insuffisamment contrôlés par un traitement anticholinergique (réponse insuffisante ou intolérance) ont été randomisés pour recevoir soit 100 Unités Allergan de BOTOX (n = 557), soit du placebo (n = 548).

Dans les deux études de phase 3, des améliorations significatives, comparées au placebo, ont été observées en faveur de BOTOX, sur la variation par rapport à l'inclusion, de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire à 12 semaines incluant également le pourcentage de patients continents. Sur l'échelle d'évaluation du bénéfice du traitement (Treatment Benefit Scale), la proportion de patients rapportant une réponse positive au traitement (« très améliorée » ou « améliorée ») était significativement plus importante dans le groupe BOTOX comparé au groupe placebo dans les deux études. Des améliorations significatives comparées au placebo ont été également observées pour la fréquence quotidienne des mictions (pollakiurie), de l'urgenterie, et de la nycturie. Le volume mictionnel était aussi significativement plus élevé. Des améliorations

significatives ont été observées sur tous les symptômes de l'hyperactivité vésicale dès la deuxième semaine.

Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les patients de 65 ans et plus et ceux de moins de 65 ans.

Le traitement par BOTOX était associé à des améliorations significatives, comparées au placebo, sur la qualité de vie mesurée par le questionnaire I-QOL (Incontinence Quality of Life) (incluant les comportements d'évitement et de limitation, l'impact psychosocial, la gêne sociale) et le questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) incluant l'impact de l'incontinence, le manque de confiance en soi, la gêne sociale, la gêne physique, les relations avec les autres, les émotions, le sommeil/énergie et la capacité d'adaptation.

### Résultats poolés des critères principaux et secondaires des études pivots

Critère d'évaluation Temps d'évaluation	BOTOX 100 UNITES ALLERGAN (N=557)	Placebo (N=548)	p
<b>Fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire*</b>			
Moyenne à l'inclusion	5,49	5,39	
Variation moyenne à la semaine 12 <sup>a</sup>	- 2,80	-0,95	<0,001
<b>Proportion de patients avec une réponse positive au traitement selon l'échelle d'évaluation au traitement TBS (%)</b>			
Semaine 12 <sup>a</sup>	61,8	28,0	<0,001
<b>Fréquence quotidienne des mictions</b>			
Moyenne à l'inclusion	11,99	11,48	
Variation moyenne à la semaine 12 <sup>b</sup>	-2,35	-0,87	<0,001
<b>Fréquence quotidienne des épisodes d'urgenterie</b>			
Moyenne à l'inclusion	8,82	8,31	
Variation moyenne à la semaine 12 <sup>b</sup>	-3,30	-1,23	<0,001
<b>Score total I-QOL</b>			
Moyenne à l'inclusion	34,1	34,7	
Variation moyenne à la semaine 12 <sup>b,c</sup>	+22,5	+6,6	<0,001
<b>KHQ (King's Health Questionnaire) : Manque de confiance en soi</b>			
Moyenne à l'inclusion	65,4	61,2	
Variation moyenne à la semaine 12 <sup>b,c</sup>	-25,4	-3,7	<0,001
<b>KHQ (King's Health Questionnaire) : gêne sociale</b>			
Moyenne à l'inclusion	44,8	42,4	
Variation moyenne à la semaine 12 <sup>b,c</sup>	-16,8	-2,5	<0,001

\* Le pourcentage de patients continents (sans incontinence urinaire) durant les 12 premières semaines était de 27,1% pour le groupe BOTOX et de 8,4% pour le groupe placebo. La proportion de patients atteignant une réduction de 75% par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire était respectivement de 46,0% et 17,7%. La proportion de patients atteignant une réduction de 50% par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire était respectivement de 60,5% et 31%.



<sup>a</sup> Co-critères principaux

<sup>b</sup> Critères secondaires

<sup>c</sup> Les variations minimales prédéfinies comme importantes par rapport à l'inclusion étaient de +10 points pour le score I-QOL et de -5 points pour le score KHQ.

La durée médiane de l'effet du traitement dans les deux études pivots, basée sur une demande de re-traitement exprimée par le patient, était de 166 jours (environ 24 semaines) (l'éligibilité au re-traitement nécessitait au moins 2 épisodes d'incontinence urinaire en 3 jours).

Huit cent trente-quatre (834) patients ont été suivis à long terme. L'efficacité du traitement a été maintenue lors des traitements successifs.

Dans les études pivots, aucun des 615 patients dont les échantillons sanguins ont été analysés n'ont développé d'anticorps neutralisants.

### **Hyperactivité détrusorienne neurologique**

Deux études cliniques de phase 3 randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo ont été réalisées chez des patients présentant une incontinence urinaire due à une hyperactivité détrusorienne neurologique soit en miction spontanée soit sondés. Six cent quatre-vingt-onze (691) patients atteints de sclérose en plaques (SEP) ou blessés médullaires ont été inclus dans ces études. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 200 Unités de BOTOX (n = 227), soit 300 Unités de BOTOX (n = 223), soit du placebo (n = 241).

Dans les deux études de phase 3, des améliorations significatives, comparées au placebo, ont été observées en faveur de BOTOX (200 UNITES ALLERGAN et 300 UNITES ALLERGAN) sur le critère principal d'efficacité de diminution, par rapport à l'inclusion, de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire à 6 semaines (temps principal d'évaluation) incluant également le pourcentage de patients continents. Des améliorations significatives des paramètres urodynamiques ont également été observées : augmentation de la capacité cystométrique maximale et diminution du pic de la pression maximale détrusorienne durant la première contraction involontaire du détrusor. Aucun bénéfice additionnel n'a été observé avec la dose de 300 Unités de BOTOX par rapport à la dose de 200 Unités Allergan. L'incidence des événements indésirables était plus élevée avec la dose de 300 Unités de BOTOX par rapport à la dose de 200 Unités Allergan.

Les résultats poolés des études pivots sont présentés ci-dessous :

### **Résultats « poolés » des 2 études pivots sur le critère d'évaluation principal**

	<b>BOTOX 200 UNITES ALLERGAN (N=227)</b>	<b>Placebo (N=241)</b>
<b>Fréquence hebdomadaire de l'incontinence urinaire</b>		
Valeur moyenne à l'inclusion	32,4	31,5
Variation moyenne à la semaine 2	-17,7*	-9,0
<b>Variation moyenne à la semaine 6<sup>a</sup></b>	<b>-21,3*</b>	<b>-10,5</b>
Variation moyenne à la semaine 12	-20,6*	-9,9

\* p < 0,001

<sup>a</sup> critère principal

La durée de l'effet du traitement dans les deux études pivots, basée sur une demande de re-traitement (2 injections au total) exprimée par le patient, était de 256-295 jours (36-42 semaines) pour le groupe ayant reçu 200 Unités de BOTOX comparé à 92 jours (13 semaines) pour le groupe placebo.

L'efficacité du traitement a été observée également chez les patients ayant reçu une deuxième injection.

## **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES**

En raison de la nature du produit, aucune étude cinétique (ADME) n'a été conduite chez l'Homme. Il y aurait peu de distribution systémique après administration de doses thérapeutiques. BOTOX serait métabolisé par des protéases.

Des études cinétiques ont été réalisées en marquant la toxine avec l'iode 125.

Lorsque le produit est injecté dans le muscle jumeau de rat, la radioactivité locale décline rapidement de telle façon que seulement 5 % de la radioactivité persiste après 24 heures. La radioactivité n'apparaît pas au-delà de 10 millimètres du chemin de l'aiguille. Des observations comparables ont été faites lors d'injections réalisées dans la partie supérieure de la paupière de lapin. On ne retrouve dans les urines que 7 % du produit intact.

## **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE**

La toxicité aiguë chez le rat par voie intramusculaire se situe autour de 39 Unités/Kg.

Des administrations répétées à raison d'une injection par mois chez le rat (6 injections) et le singe adulte (7 injections) et d'une injection toutes les 8 semaines chez le singe juvénile (3 injections) provoquent une atrophie et une dégénérescence du muscle et une paralysie respiratoire. Les doses sans effet toxique ou NOAEL exprimées en Unités/Kg sont estimées pour ces 3 études à 16 (rat), 4 (singe adulte) et 8 (singe juvénile).

### **Etudes de toxicité sur la reproduction**

Suite à des injections intramusculaires de BOTOX à des souris, des rates ou des lapines gravides durant la période d'organogenèse, le NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level" ; dose sans effet toxique observé) concernant le développement était de 4, 1 et 0,25 Unités/kg respectivement.

Des doses plus élevées étaient associées à des réductions du poids corporel foetal et/ou à un retard d'ossification, et, chez les lapines, des avortements spontanés ont été notés.

### **Etude de toxicité sur la fertilité**

Les doses sans effet toxique sur la fertilité ou NOAEL après injection intramusculaire de BOTOX chez le rat étaient de 4 Unités/Kg pour le mâle et 8 Unités/Kg pour la femelle. Des doses plus élevées ont été associées à une diminution dose-dépendante de la fertilité probablement liée à une paralysie de l'arrière-train du mâle et à une altération du cycle ovarien. Sous réserve qu'une imprégnation ait eu lieu, aucun effet indésirable n'a été observé sur le nombre ou la viabilité des embryons engendrés ou conçus par les rats mâles ou femelles traités.

Aucune toxicité systémique n'a été observée après une injection unique dans le détrusor <50 Unités/Kg de BOTOX chez le rat. Afin de simuler une injection accidentelle, une dose unique de BOTOX (~ 7 Unités/Kg) a été administrée dans l'urètre prostatique et le rectum proximal, la vésicule séminale et la paroi vésicale ainsi que dans l'utérus (~ 3 Unités/Kg) de singes sans qu'aucun effet indésirable n'ait été observé. Dans une étude d'administration répétée dans le détrusor pendant 9 mois (4 injections), un ptosis a été observé à la dose de 24 Unités/kg et des doses  $\geq$  24 Unités/Kg ont été mortelles. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le singe à la dose de 12 Unités/Kg qui correspond à une exposition 3 fois plus importante que celle attendue avec la dose clinique recommandée de 200 UNITES ALLERGAN dans le traitement des patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique (basée sur une personne de 50 Kg).

Il n'y a aucun potentiel mutagène ni clastogène

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **INCOMPATIBILITES**

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

### **DUREE DE CONSERVATION**

3 ans.

Après reconstitution dans son flacon, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate de la solution est recommandée. Toutefois, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre + 2°C et + 8°C.

## **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

## **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium), boîte de 1.

## **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION**

### **Préparation du produit**

La préparation du produit doit être réalisée dans un local approprié et par du personnel expérimenté afin de minimiser le risque d'incident lors de la manipulation.

Pour reconstituer BOTOX, utiliser une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent (sérum physiologique).

Aspirer une quantité de solvant adaptée à la dilution souhaitée dans une seringue de taille adéquate (cf. tableau de dilution).

Nettoyer à l'alcool la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Afin d'éviter la dénaturation du produit, injecter délicatement le solvant dans le flacon et agiter doucement en évitant la formation de bulles.

Ne pas utiliser le flacon si la dépression n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon.

**Si différentes présentations de BOTOX sont utilisées dans le cadre d'une procédure d'injection, une attention doit être apportée à l'utilisation de la bonne quantité de solvant en reconstituant le nombre d'unités par 0,1 ml déterminé. La quantité de solvant varie entre BOTOX 50 UNITÉS ALLERGAN, BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN et BOTOX 200 UNITÉS ALLERGAN. Chaque seringue sera étiquetée en conséquence.**

*Instructions pour la reconstitution de BOTOX 100 UNITES ALLERGAN pour le traitement des patients atteints d'hyperactivité vésicale **afin d'obtenir une dose de 50 UNITÉS ALLERGAN :***

- Reconstituer 1 flacon de BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, avec 8 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent sans conservateur puis mélanger le flacon doucement.
- Aspirer 4 ml du flacon dans une seringue de 10 ml.
- Finir la reconstitution en ajoutant 6 ml de solution de chlorure de sodium dans la seringue de 10 ml et agiter doucement.

Vous obtiendrez ainsi une seringue de 10 ml contenant un total de 50 Unités de solution reconstituée de BOTOX.

*Instructions pour la reconstitution de BOTOX 50 UNITES ALLERGAN pour le traitement des patients atteints d'hyperactivité vésicale **afin d'obtenir une dose de 100 UNITES ALLERGAN :***

- Reconstituer 2 flacons de BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, chacun avec 5 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent sans conservateur puis mélanger les flacons doucement.
- Aspirer 5 ml de chaque flacon dans une seringue de 10 ml.

Vous obtiendrez ainsi une seringue de 10 ml contenant un total de 100 Unités de solution reconstituée de BOTOX.

*Instructions pour la reconstitution de BOTOX 100 UNITES ALLERGAN pour le traitement des patients atteints d'hyperactivité vésicale **afin d'obtenir une dose de 100 UNITES ALLERGAN :***

- Reconstituer 1 flacon de BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, avec 10 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent et agiter le flacon doucement.
- Aspirer 10 ml de la solution reconstituée à partir du flacon dans une seringue de 10 ml.

Vous obtiendrez ainsi une seringue de 10 ml contenant un total de 100 Unités de solution reconstituée de BOTOX.

*Instructions pour la reconstitution de BOTOX 200 UNITES ALLERGAN pour le traitement des patients atteints d'hyperactivité vésicale **afin d'obtenir une dose de 100 UNITES ALLERGAN :***

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement des flacons de BOTOX 100 UNITES ALLERGAN afin de faciliter la reconstitution dans cette indication.

- Reconstituer 1 flacon de BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, avec 8 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent sans conservateur puis mélanger le flacon doucement.
- Aspirer 4 ml du flacon dans une seringue de 10 ml.
- Terminer la reconstitution en ajoutant 6 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent dans la seringue de 10 ml et mélanger doucement.

Vous obtiendrez ainsi une seringue de 10 ml contenant un total de 100 Unités de solution reconstituée de BOTOX.

*Instructions pour la reconstitution de BOTOX 50 UNITES ALLERGAN pour le traitement des patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique :*

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement des flacons de BOTOX 100 UNITES ALLERGAN ou BOTOX 200 UNITES ALLERGAN afin de faciliter la reconstitution dans cette indication.

- Reconstituer 4 flacons de BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, chacun avec 3 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent puis mélanger les flacons doucement.
- Aspirer 3 ml du premier flacon et 1 ml du second flacon avec une seringue de 10 ml.
- Aspirer 3 ml du troisième flacon et 1 ml du quatrième flacon avec une seringue de 10 ml.
- Aspirer les 2 ml restant du second et du quatrième flacon avec une troisième seringue de 10 ml.
- Terminer la reconstitution en ajoutant 6 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent dans chacune des seringues de 10 ml puis mélanger doucement.

Vous obtiendrez ainsi trois seringues de 10 ml contenant un total de 200 Unités de solution reconstituée de BOTOX.

*Instructions pour la reconstitution de BOTOX 100 UNITES ALLERGAN pour le traitement des patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique :*

- Reconstituer 2 flacons de BOTOX 100 UNITES ALLERGAN chacun avec 6 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent puis mélanger les flacons doucement.
- Aspirer 4 ml de chaque flacon avec 2 seringues de 10 ml.
- Aspirer les 2 ml restant dans chaque flacon avec une troisième seringue de 10 ml.
- Terminer la reconstitution en ajoutant 6 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent dans chacune des seringues de 10 ml puis mélanger doucement.

Vous obtiendrez ainsi trois seringues de 10 ml contenant un total de 200 Unités de solution reconstituée de BOTOX.

*Instructions pour la reconstitution de BOTOX 200 UNITES ALLERGAN pour le traitement des patients atteints d'hyperactivité détroisoriennne neurologique :*

- Reconstituer 1 flacon de BOTOX 200 UNITES ALLERGAN chacun avec 6 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent puis mélanger le flacon doucement.
- Aspirer 2 ml du flacon dans chacune des 3 seringues de 10 ml.
- Terminer la reconstitution en ajoutant 8 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent dans chacune des seringues de 10 ml puis mélanger doucement.

Vous obtiendrez ainsi trois seringues de 10 ml contenant un total de 200 Unités de solution reconstituée de BOTOX.

Une fois reconstituée, la solution obtenue doit être contrôlée visuellement avant utilisation, afin de vérifier qu'elle est limpide, incolore ou jaune très pâle et qu'elle ne contient pas de particules.

Après reconstitution dans son flacon, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate de la solution est recommandée. Toutefois, la solution peut être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures (voir rubrique Précautions particulières de conservation).

Lorsque BOTOX est dilué dans une seringue pour le traitement des dysfonctions vésicales, il doit être utilisé immédiatement.

**Tableau de dilution – Autres indications**

	<b>Flacon de 50 UNITES ALLERGAN</b>	<b>Flacon de 100 UNITES ALLERGAN</b>	<b>Flacon de 200 UNITES ALLERGAN</b>
<b>Concentration en UNITES ALLERGAN / 0,1 ml</b>	<b>Solvant ajouté (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent)</b>	<b>Solvant ajouté (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent)</b>	<b>Solvant ajouté (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent)</b>
<b>20</b>	<b>0,25 ml</b>	<b>0,5 ml</b>	<b>1 ml</b>
<b>10</b>	<b>0,5 ml</b>	<b>1 ml</b>	<b>2 ml</b>
<b>5</b>	<b>1 ml</b>	<b>2 ml</b>	<b>4 ml</b>
<b>2,5</b>	<b>2 ml</b>	<b>4 ml</b>	<b>8 ml</b>
<b>1,25</b>	<b>4 ml</b>	<b>8 ml</b>	<b>N/A</b>

### **Recommandations en cas d'incident lors de la manipulation de la toxine botulinique**

En cas d'incident lors d'une manipulation du produit qu'il soit à l'état de poudre ou reconstitué, les mesures appropriées décrites ci-dessous doivent être mises en route immédiatement.

La toxine botulinique est très sensible à la chaleur et à certains agents chimiques.

Toute projection doit être essuyée :

- soit avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) en cas de produit sec ;
- soit avec un matériel absorbant sec en cas de produit reconstitué.

Les surfaces contaminées seront nettoyées avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel), puis séchées.

En cas de bris de flacon, procéder comme indiqué ci-dessus au ramassage méticuleux des particules de verre et à l'essuyage du produit, en évitant les coupures cutanées.

En cas de projection, laver avec une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel), puis rincer abondamment à l'eau.

En cas de projection oculaire, rincer abondamment avec de l'eau ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire.

En cas de blessure du manipulateur (coupure, autopiqûre), procéder comme ci-dessus et prendre les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée.

### **Recommandation pour l'élimination du matériel utilisé**

Les aiguilles, les seringues et les flacons, qui ne doivent pas être vidés, seront placés, après usage, dans des récipients adaptés qui devront être incinérés.

Le matériel contaminé (tissu absorbant, gants, débris d'ampoule) doit être placé dans un sac intraversable et éliminé par incinération.

### **DONNEES ADMINISTRATIVES**

CIP 34009 3708314 0: Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium), boîte de 1.( BOTOX 50 Unités ALLERGAN)

CIP 34009 5620888 3: Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium), boîte de 1.( BOTOX 100 Unités ALLERGAN)

CIP 34009 3708320 1: Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium), boîte de 1. (BOTOX 200 Unités ALLERGAN)

#### LISTE I.

Agréé collectivités.

Réservé à l'usage hospitalier.

### **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Août 2016 – BOTXCC01\_16

---

ALLERGAN FRANCE

12, place de la Défense

92 400 COURBEVOIE – 01.49.07.83.00