

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrBOTOX®

onabotulinumtoxinA

Complexe de neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A (900 kD)

Poudre concentrée stérile et déshydratée sous vide pour solution pour injection

50, 100 et 200 unités Allergan par flacon, voie intramusculaire / intradétrusorienne / intradermique

Norme pharmaceutique : Ph. Eur.

Agent paralysant neuromusculaire (code ATC : M03AX01)

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
14 mars 1990

Date de révision :
7 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 273166

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, Spasticité focale	Janvier 2024
1 INDICATIONS, Spasticité focale chez l'enfant	Mars 2021
1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	Mars 2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	Mars 2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	Janvier 2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	Mars 2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants	Mars 2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Reconstitution	21
4.4 Administration	22
4.5 Dose omise.....	22
5 SURDOSAGE	22
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	24
7.1 Populations particulières.....	29
7.1.1 Femmes enceintes	29
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	29
7.1.3 Enfants	29
7.1.4 Personnes âgées.....	29
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	30

8.1	Aperçu des effets indésirables	30
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	30
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	38
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)	39
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	40
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	40
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	41
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	41
9.3	Interactions médicament-comportement	41
9.4	Interactions médicament-médicament	42
9.5	Interactions médicament-aliment	42
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	42
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	42
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	43
10.1	Mode d'action	43
10.2	Pharmacodynamie	43
10.3	Pharmacocinétique	44
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	44
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		46
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	46
14.1	Études cliniques par indication.....	46
	Blépharospasme	46
	Strabisme	47
	Dystonie cervicale (torticolis spasmodique)	47
	Spasticité focale chez l'adulte	48
	Membres supérieurs	48
	Membres inférieurs	52
	Spasticité focale chez l'enfant.....	53
	Membres supérieurs	53
	Membres inférieurs	56
	Hyperhidrose axillaire primaire.....	59
	Migraine chronique.....	59
	Hyperactivité neurogène du détrusor associée à une affection neurologique	62
	Vessie hyperactive	67
15	MICROBIOLOGIE	73
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	74
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		77

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BOTOX® (onabotulinumtoxinA) est indiqué :

Blépharospasme

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

Strabisme

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

Dystonie cervicale (torticolis spasmodique)

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

Spasticité focale

- pour la prise en charge de la spasticité focale, y compris pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte;
- pour le traitement symptomatique de la spasticité des membres inférieurs chez l'adulte;
- pour le traitement symptomatique de la spasticité des membres supérieurs et (ou) inférieurs chez les enfants âgés de 2 ans ou plus;

Botox n'est pas destiné à remplacer les traitements habituels qui constituent la norme de soins et n'est pas susceptible d'être efficace pour améliorer l'amplitude des mouvements d'une articulation dont le muscle présente une contracture permanente.

Hyperhidrose axillaire primaire

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

Migraine chronique

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

Dysfonctionnement vésical

Hyperactivité neurogène du détrusor associée à une affection neurologique

- pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor attribuable à une vessie neurogène associée à la sclérose en plaques ou à une lésion de la moelle épinière sous le niveau du rachis cervical chez l'adulte qui ne répond pas de façon satisfaisante ou qui présente une intolérance aux médicaments anticholinergiques;

Vessie hyperactive (hyperactivité vésicale)

- pour le traitement de la vessie hyperactive accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire, d'urgence mictionnelle et de pollakiurie, chez l'adulte qui ne répond pas de façon satisfaisante ou qui présente une intolérance aux médicaments anticholinergiques.

1.1 Enfants

Selon les données soumises à l'examen de Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Botox ont été établies uniquement pour les indications approuvées chez les enfants du groupe d'âge autorisé (voir ci-dessus).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Selon les données soumises à l'examen de Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Botox ont été établies uniquement pour les indications approuvées chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir ci-dessus). Aucune étude spécialement conçue 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 à la plus faible dose recommandée pour l'indication donnée.

2 CONTRE-INDICATIONS

Botox est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à toute toxine botulinique de type A, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée [4 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie du produit;
- en présence d'une infection au(x) point(s) d'injection proposé(s).

Botox pour le traitement d'un dysfonctionnement vésical est également contre-indiqué :

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- L'expression « unité Allergan », sur laquelle est fondée la posologie, est une mesure précise de l'activité de la toxine, unique à la préparation de toxine botulinique de type A d'AbbVie. Par conséquent, les « unités Allergan » utilisées pour décrire l'activité de Botox et de Botox Cosmétique® 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 et de Botox Cosmétique ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- Botox doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de ce médicament et du matériel nécessaire pour l'administrer.
- Les doses et les fréquences d'administration recommandées de Botox (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) doivent être respectées.
- PROPAGATION DES EFFETS DE LA TOXINE : Les effets de Botox et de tous les produits à base de toxine botulinique peuvent se propager au-delà de la zone d'injection et causer des symptômes caractéristiques des effets de la toxine botulinique. Ces symptômes ont été signalés de quelques heures à quelques semaines après l'injection. Des difficultés à respirer et à avaler pouvant mettre la vie en danger et des décès ont été rapportés. Le risque d'apparition des symptômes est probablement plus grand chez les enfants traités pour une spasticité, mais les symptômes peuvent se manifester chez les adultes, particulièrement chez les patients atteints d'une affection sous-jacente les prédisposant à ces symptômes.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Utilisation intramusculaire pour toutes les indications à l'exception de l'hyperhidrose et du dysfonctionnement vésical**
- **Utilisation intradétrusorienne pour le dysfonctionnement vésical seulement**
- **Utilisation intradermique pour l'hyperhidrose seulement**
- Botox doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de ce médicament et du matériel nécessaire pour l'administrer.
- L'expression « unité Allergan », sur laquelle est fondée la posologie, est une mesure précise de l'activité de la toxine, unique à la préparation de toxine botulinique de type A d'AbbVie. Par conséquent, les « unités Allergan » utilisées pour décrire l'activité de Botox diffèrent des unités de mesure utilisées pour décrire celle d'autres préparations à base de toxine botulinique, et les unités représentant l'activité de Botox ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- 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 doses et les fréquences d'administration recommandées pour chaque indication.

- De façon générale, les doses optimales et le nombre de points d'injection par muscle n'ont pas été établis pour toutes les indications. La dose et le nombre de points d'injection précis doivent être adaptés aux besoins du patient en fonction de la taille des muscles touchés, de leur nombre et de leur localisation, de la gravité de l'affection, de la présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient aux traitements antérieurs et de l'état de santé du patient. Le traitement doit être instauré à la dose efficace la plus faible. Au besoin, cette dose peut être augmentée progressivement lors des traitements subséquents jusqu'à la dose maximale recommandée.
- L'intervalle entre les doses de Botox varie selon l'indication.
- Si l'on traite un patient donné pour plus d'une indication, la dose cumulative maximale administrée dans un intervalle de 3 mois ne doit généralement pas dépasser la moins élevée des 2 doses suivantes : 7 unités/kg ou 400 unités, chez l'adulte, et 10 unités/kg ou 340 unités, chez l'enfant.
- Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, et notamment des médicaments biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois le nom de marque du produit et sa dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que tout autre élément particulier permettant d'identifier le produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Blépharospasme

Dans le cas du blépharospasme, la solution de Botox dilué (voir le tableau de dilution [Tableau 7]) 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 à 2,5 unités (un volume de 0,05 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 3 jours suivant l'injection et atteint son maximum de 1 à 2 semaines après le traitement. Les effets du traitement durent environ 3 mois, après quoi les injections peuvent être répétées indéfiniment.

La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités par œil. Au moment des traitements subséquents, on peut augmenter la dose jusqu'au double si la réponse au traitement initial se révèle insatisfaisante (c.-à-d. si l'effet ne dure pas plus de 2 mois). Cependant, il semble que les injections de plus de 5,0 unités par point d'injection ne procurent que peu de bienfaits additionnels. Lorsque Botox est utilisé pour traiter le blépharospasme, le patient peut acquérir une certaine tolérance à la toxine si les traitements sont administrés plus de 1 fois tous les 3 mois, mais il est rare que cette tolérance soit permanente.

La dose cumulative de Botox pour le traitement du blépharospasme sur une période de 2 mois ne doit pas dépasser 200 unités.

En évitant d'injecter la toxine à proximité du muscle élévateur (releveur) de la paupière supérieure, on peut diminuer le risque de ptosis comme complication possible. 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 petit oblique inférieur de l'œil (muscle oblique inférieur du bulbe de l'œil), on peut diminuer le risque de diplopie comme complication possible.

Strabisme

Dans le cas du strabisme, Botox doit être injecté dans les muscles extraoculaires sous guidage électromyographique permettant l'enregistrement de l'activité électrique par la pointe de l'aiguille pour

le positionnement dans le muscle cible. Il ne faut pas tenter une injection sans exposition chirurgicale ni guidage électromyographique. Les médecins doivent bien connaître les techniques électromyographiques.

Pour préparer l'œil à l'injection de Botox dans les muscles extraoculaires, on recommande d'administrer plusieurs gouttes d'anesthésique local et de décongestionnant oculaire quelques minutes avant l'injection.

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

Les doses initiales indiquées de Botox dilué (voir le tableau de dilution [Tableau 7]) commencent généralement à paralyser les muscles dans lesquels elles ont été injectées 1 à 2 jours après l'injection, la paralysie devenant plus intense au cours de la première semaine. Cette paralysie dure de 2 à 6 semaines et disparaît progressivement au cours d'une période similaire. Les surcorrections qui durent plus de 6 mois sont rares.

Environ la moitié des patients auront besoin de doses ultérieures en raison de la paralysie insuffisante du muscle après les doses initiales, 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. Utilisez les doses plus faibles indiquées pour traiter les petites déviations. Utilisez les doses plus fortes uniquement pour traiter les grandes déviations.
 - A. Muscles verticaux et strabisme horizontal de moins de 20 dioptries prismatiques : de 1,25 à 2,5 unités dans n'importe lequel de ces muscles verticaux.
 - B. Strabisme horizontal de 20 à 50 dioptries prismatiques : de 2,5 à 5,0 unités dans n'importe lequel de ces muscles.
 - C. Paralysie du nerf moteur oculaire externe (abducens) (nerf VI) persistant 1 mois ou plus : de 1,25 à 2,5 unités dans le muscle droit interne (médial) de l'œil.
- II. Doses ultérieures 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 ultérieures 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 ultérieures peuvent être augmentées jusqu'au double de la dose précédente.
 - D. Les injections ultérieures ne doivent pas être administrées avant que les effets de la dose précédente se soient dissipés, comme le montre le rétablissement appréciable du fonctionnement du muscle ayant reçu l'injection et des muscles adjacents.
 - E. La dose maximale recommandée pour une seule injection dans n'importe quel muscle est de 25 unités.
 - F. Le volume de Botox qu'il est recommandé d'injecter pour traiter le strabisme est de 0,05 à 0,15 mL par muscle.

Dystonie cervicale (torticolis spasmodique)

Plusieurs schémas d'administration de Botox ont été utilisés dans les études cliniques pour traiter la dystonie cervicale. La dose 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 réponse au médicament. Dans les premières études cliniques comparatives menées pour établir l'innocuité et l'efficacité du médicament pour le traitement de la dystonie cervicale, les doses de Botox dilué variaient de 140 à 280 unités. Cependant, dans la pratique clinique, des doses de 200 à 360 unités 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 touchés.

Les points d'injection multiples permettent un contact plus uniforme de Botox avec les zones innervées du muscle dystonique et sont particulièrement utiles dans le cas des muscles de grande taille. Le nombre optimal de points d'injection dépend de la taille du muscle devant être soumis à une dénervation chimique.

Une amélioration clinique survient généralement dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Les bienfaits cliniques maximaux se font généralement sentir environ 6 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 1 injection tous les 2 mois. Dans les études cliniques, l'intervalle entre les injections a varié considérablement, allant de 2 à 32 semaines, et l'effet du traitement a habituellement duré de 12 à 16 semaines, selon les symptômes et les réponses de chaque patient.

La dose cumulative maximale pour le traitement de la dystonie cervicale ne doit généralement pas dépasser 360 unités par période de 3 mois.

Le Tableau 1 constitue un guide d'administration des injections de Botox pour le traitement de la dystonie cervicale.

Tableau 1 – Guide d'administration pour le traitement de la dystonie cervicale

Classification	Groupes musculaires	Dose totale; nombre de points d'injection
Type I Tête tournée du côté de l'élévation de l'épaule	Satellite de la carotide ou quadriceps de la tête ou quadrijumeau de la tête ou sterno-cléido-occipito-mastoïdien (sterno-cléido-mastoïdien)	De 50 à 100 unités; au moins 2 points d'injection
	Angulaire de l'omoplate (élevateur de la scapula)	50 unités; de 1 à 2 points d'injection
	Scalène	De 25 à 50 unités; de 1 à 2 points d'injection
	Splénus de la tête	De 25 à 75 unités; de 1 à 3 points d'injection
	Trapèze	De 25 à 100 unités; de 1 à 8 points d'injection

Classification	Groupes musculaires	Dose totale; nombre de points d'injection
Type II Rotation de la tête seulement	Satellite de la carotide ou quadriceps de la tête ou quadrijumeau de la tête ou sterno-cléido- occipito-mastoïdien (sterno-cléido- mastoïdien)	De 25 à 100 unités; au moins 2 points d'injection si > 25 unités sont administrées
Type III Tête inclinée du côté de l'élévation de l'épaule	Satellite de la carotide ou quadriceps de la tête ou quadrijumeau de la tête ou sterno-cléido- occipito-mastoïdien (sterno-cléido- mastoïdien) Angulaire de l'omoplate (élevateur de la scapula) Scalène Trapèze	De 25 à 100 unités; dans le bord postérieur; au moins 2 points d'injection si > 25 unités sont administrées De 25 à 100 unités; au moins 2 points d'injection De 25 à 75 unités; au moins 2 points d'injection De 25 à 100 unités; de 1 à 8 points d'injection
Type IV Spasme bilatéral des muscles cervicaux postérieurs avec extension du cou et de la tête vers l'arrière	Splénius de la tête et du cou	De 50 à 200 unités; de 2 à 8 points d'injection, traiter les 2 côtés

Ces renseignements sont destinés à vous guider au moment de la première injection. L'ampleur de l'hypertrophie musculaire et les groupes musculaires associés à 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 dose exacte et les points d'injection doivent être adaptés à chaque patient.

Spasticité focale chez l'adulte

Membres supérieurs

La dose exacte et le nombre de points d'injection doivent être adaptés à chaque patient en fonction de la taille des muscles touchés, de leur nombre et leur localisation, de la gravité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale et de la réponse du patient aux traitements antérieurs. La dose totale ne doit pas dépasser 400 unités par séance de traitement, réparties entre les muscles choisis (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

Le Tableau 2 constitue un guide d'administration des injections de Botox dans certains muscles choisis qui ont été évalués dans le cadre des études cliniques à l'appui de l'indication.

Tableau 2 – Guide d’administration pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs

Muscle	Dose totale; nombre de points d’injection
<p>Coude :</p> <p>Long fléchisseur de l’avant-bras (biceps brachial)</p> <p>Huméro-stylo-radial ou long supinateur (brachio-radial)</p> <p>Brachial antérieur (brachial)</p>	<p>De 60 à 200 unités; de 2 à 4 points d’injection</p> <p>De 45 à 75 unités; de 1 à 2 points d’injection</p> <p>De 30 à 50 unités; de 1 à 2 points d’injection</p>
<p>Avant-bras :</p> <p>Pronateur transverse ou petit pronateur (carré pronateur)</p> <p>Pronateur oblique ou grand pronateur (rond pronateur)</p>	<p>De 10 à 50 unités; 1 point d’injection</p> <p>De 15 à 25 unités; 1 point d’injection</p>
<p>Doigts/Main :</p> <p>Fléchisseur commun profond des doigts (fléchisseur profond des doigts)</p> <p>Fléchisseur commun superficiel des doigts (fléchisseur superficiel des doigts)</p> <p>Lombricaux*</p> <p>Interosseux*</p>	<p>De 15 à 50 unités; de 1 à 2 points d’injection</p> <p>De 15 à 50 unités; de 1 à 2 points d’injection</p> <p>De 5 à 10 unités; 1 point d’injection</p> <p>De 5 à 10 unités; 1 pont d’injection</p>
<p>Poignet :</p> <p>Grand palmaire (fléchisseur radial du carpe)</p> <p>Cubital antérieur (fléchisseur ulnaire du carpe)</p>	<p>De 15 à 60 unités; de 1 à 2 points d’injection</p> <p>De 10 à 50 unités; de 1 à 2 points d’injection</p>
<p>Pouce :</p> <p>Adducteur du pouce</p> <p>Long fléchisseur propre du pouce (long fléchisseur du pouce)</p> <p>Court fléchisseur propre du pouce (court fléchisseur du pouce)</p> <p>Opposant du pouce</p>	<p>20 unités; de 1 à 2 points d’injection</p> <p>20 unités; de 1 à 2 points d’injection</p> <p>De 5 à 25 unités; 1 point d’injection</p> <p>De 5 à 25 unités; 1 point d’injection</p>
<p>* Lorsque des injections sont pratiquées dans les muscles lombricaux et (ou) les muscles interosseux, la dose maximale recommandée est de 50 unités par main.</p>	

Dans des études cliniques comparatives et des études cliniques ouvertes non comparatives, des doses généralement comprises entre 200 et 240 unités et allant jusqu’à 400 unités réparties entre les muscles choisis ont été administrées au cours d’une même séance de traitement.

Dans des études cliniques comparatives, les patients étaient suivis pendant 12 semaines après un seul traitement. Une amélioration du tonus musculaire se manifestait dans les 2 semaines suivant le traitement, l'effet maximal se faisant généralement sentir de 4 à 6 semaines après le traitement. Dans une étude de prolongation ouverte, la plupart des patients ont eu une nouvelle séance de traitement par 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 la dose précédente diminue. Cette nouvelle dose ne doit pas être administrée avant 12 semaines. Le degré de spasticité musculaire et les caractéristiques de cette spasticité au moment de la nouvelle séance de traitement peuvent faire en sorte qu'il soit nécessaire de modifier la dose de Botox à injecter et de traiter d'autres muscles. La dose efficace la plus faible doit être administrée.

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

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

Membres inférieurs

La dose recommandée chez l'adulte pour traiter la spasticité des membres inférieurs touchant la cheville et les orteils est de 300 à 400 unités réparties entre un maximum de 6 muscles (muscles jumeaux, muscle soléaire, muscle tibial postérieur, muscle long fléchisseur du gros orteil, muscle long fléchisseur des orteils et muscle court fléchisseur des orteils) (voir le Tableau 3 et la Figure 1 ci-dessous).

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

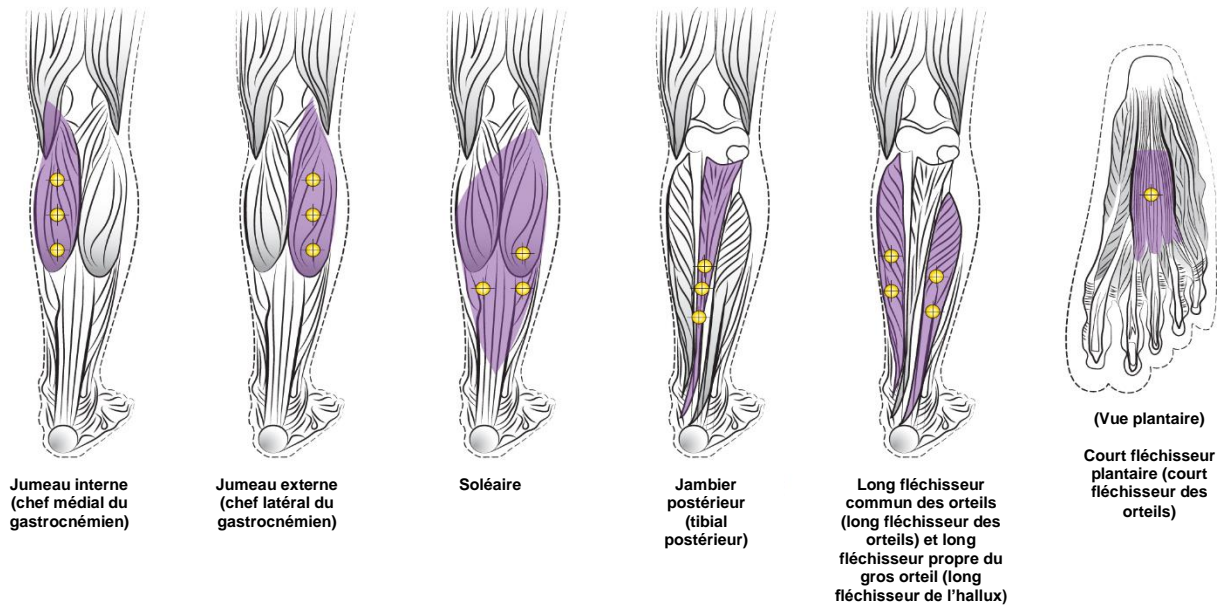
Tableau 3 – Guide d'administration pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'adulte

Muscle	Dose recommandée Dose totale; nombre de points d'injection
Muscles jumeaux (gastrocnémien) Jumeau interne (chef médial) Jumeau externe (chef latéral)	75 unités; 3 points d'injection 75 unités; 3 points d'injection
Soléaire	75 unités; 3 points d'injection
Jambier postérieur (tibial postérieur)	75 unités; 3 points d'injection
Long fléchisseur propre du gros orteil (long fléchisseur de l'hallux)	50 unités; 2 points d'injection
Long fléchisseur commun des orteils (long fléchisseur des orteils)	50 unités; 2 points d'injection

Court fléchisseur plantaire (court fléchisseur des orteils)

25 unités; 1 point d'injection

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



Spasticité focale chez l'enfant

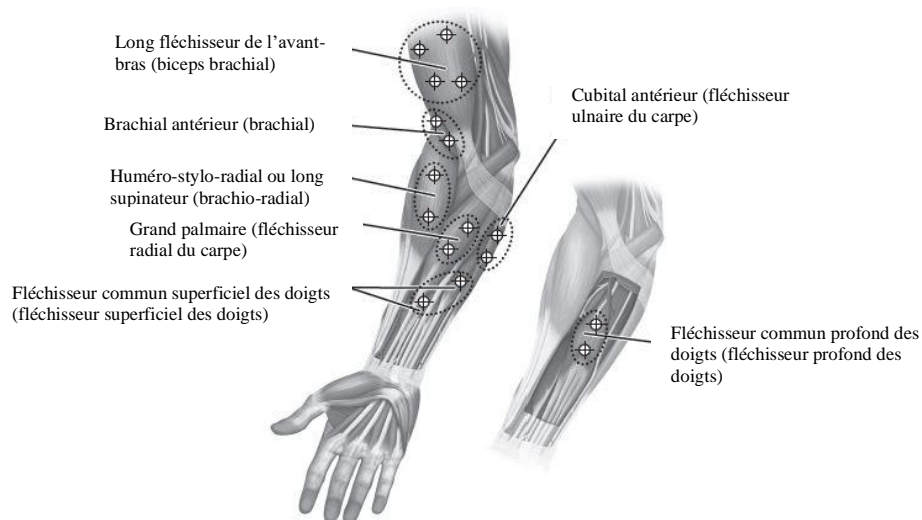
Membres supérieurs

Il est recommandé d'utiliser une aiguille stérile d'un calibre approprié. La longueur de l'aiguille doit être déterminée en fonction de la localisation et de la profondeur du muscle.

Pour isoler les muscles touchés, il est recommandé de recourir à des techniques comme le guidage électromyographique de l'aiguille, la neurostimulation ou l'échographie.

Le diagramme suivant indique les points d'injection pour chacun des muscles touchés par la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant.

Figure 2 : Points d'injection pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant



La dose recommandée pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant est de 3 à 6 unités/kg réparties entre les muscles touchés.

Tableau 4 – Guide d'administration pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant

Muscle	Dose totale; nombre de points d'injection
Long fléchisseur de l'avant-bras (biceps brachial)	De 1,5 à 3 unités/kg; 4 points d'injection
Brachial antérieur (brachial)	De 1 à 2 unités/kg; 2 points d'injection
Huméro-stylo-radial ou long supinateur (brachio-radial)	De 0,5 à 1 unité/kg; 2 points d'injection
Grand palmaire (muscle fléchisseur radial du carpe)	De 1 à 2 unités/kg; 2 points d'injection
Cubital antérieur (muscle fléchisseur ulnaire du carpe)	De 1 à 2 unités/kg; 2 points d'injection
Fléchisseur commun profond des doigts (fléchisseur profond des doigts)	De 0,5 à 1 unité/kg; 2 points d'injection
Fléchisseur commun superficiel des doigts (fléchisseur superficiel des doigts)	De 0,5 à 1 unité/kg; 2 points d'injection

La dose totale de Botox administrée par séance de traitement dans le membre supérieur ne doit pas dépasser la moins élevée des 2 doses suivantes : 6 unités/kg ou 200 unités. Si le médecin traitant le juge à propos, une nouvelle séance de traitement peut être envisagée chez le patient lorsque l'effet clinique des injections administrées pendant la séance précédente a diminué, mais cette nouvelle séance de traitement ne doit pas avoir lieu moins de 12 semaines après la dernière. Lorsqu'on traite les membres supérieurs et inférieurs en même temps, ou dans le cas de toute autre association de traitements, la dose totale administrée dans un intervalle de 12 semaines ne doit pas dépasser la moins élevée des 2 doses suivantes : 10 unités/kg de poids corporel ou 340 unités.

On peut s'attendre à une amélioration clinique dans les 7 jours suivant l'administration de Botox. Le traitement par Botox ne vise pas à remplacer les programmes de réadaptation qui constituent la norme de soins.

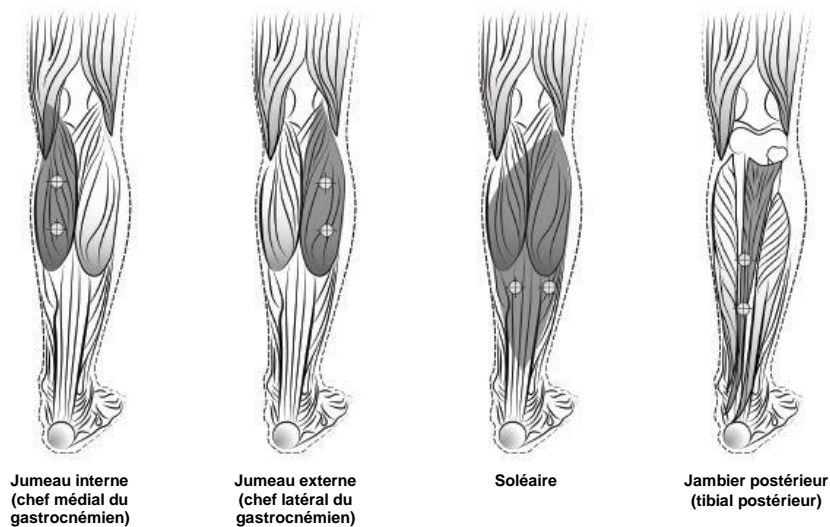
Membres inférieurs

Il faut utiliser une aiguille stérile d'un calibre approprié. La longueur de l'aiguille doit être déterminée en fonction de la localisation et de la profondeur du muscle.

Pour isoler les muscles touchés, il est recommandé de recourir à des techniques comme le guidage électromyographique de l'aiguille, la neurostimulation ou l'échographie.

Le diagramme suivant indique les points d'injection pour traiter la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant.

Figure 3 : Points d'injection pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant



La dose recommandée pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant est de 4 à 8 unités/kg de poids corporel réparties entre les muscles touchés.

Tableau 5 – Guide d'administration pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant

Muscle	Dose totale; nombre de points d'injection
Jumeau interne (chef médial du gastrocnémien)	De 1 à 2 unités /kg; 2 points d'injection
Jumeau externe (chef latéral du gastrocnémien)	De 1 à 2 unités /kg; 2 points d'injection
Soléaire	De 1 à 2 unités/kg; 2 points d'injection
Jambier postérieur (tibial postérieur)	De 1 à 2 unités/kg; 2 points d'injection

La dose totale de Botox administrée par séance de traitement dans le membre inférieur ne doit pas dépasser la moins élevée des 2 doses suivantes : 8 unités/kg de poids corporel ou 300 unités. Si le médecin traitant le juge à propos, une nouvelle séance de traitement peut être envisagée chez le patient lorsque l'effet clinique des injections administrées pendant la séance précédente a diminué,

mais cette nouvelle séance de traitement ne doit pas avoir lieu moins de 12 semaines après la dernière. Lorsqu'on traite en même temps les 2 membres inférieurs, ou les membres supérieurs et inférieurs, ou dans le cas de toute autre association de traitements, la dose totale administrée dans un intervalle de 12 semaines ne doit pas dépasser la moins élevée des 2 doses suivantes : 10 unités/kg de poids corporel ou 340 unités.

On peut s'attendre à une amélioration clinique dans les 7 jours suivant l'administration de Botox. Le traitement par Botox ne vise pas à remplacer les programmes de réadaptation qui constituent la norme de soins.

Hyperhidrose axillaire primaire

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

Migraine chronique

La dilution recommandée est de 200 unités/4 mL ou de 100 unités/2 mL, pour une concentration finale de 5 unités par 0,1 mL (veuillez consulter le tableau de dilution [Tableau 7]). La dose recommandée pour le traitement de la migraine chronique est de 155 unités administrées par voie intramusculaire sous forme d'injections de 0,1 mL (5 unités) dans 31 points d'injection à l'aide d'une aiguille de calibre 30 de 13 millimètres (½ pouce). Les injections doivent être réparties dans 7 zones musculaires précises de la tête et du cou comme l'indiquent les diagrammes 1 à 4 et le Tableau 6 ci-dessous. Une aiguille de 25 millimètres (1 pouce) peut être nécessaire pour les injections dans la région cervicale chez les patients dont les muscles sont extrêmement épais. À l'exception du muscle pyramidal du nez (procérus), qui n'a qu'un seul point d'injection (au milieu), tous les muscles doivent recevoir des injections bilatéralement à la dose minimale par muscle indiquée ci-dessous; la moitié des injections doivent être pratiquées du côté gauche et l'autre moitié, du côté droit de la tête et du cou (diagrammes 1 à 4). L'intervalle recommandé entre les traitements est de 12 semaines.

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

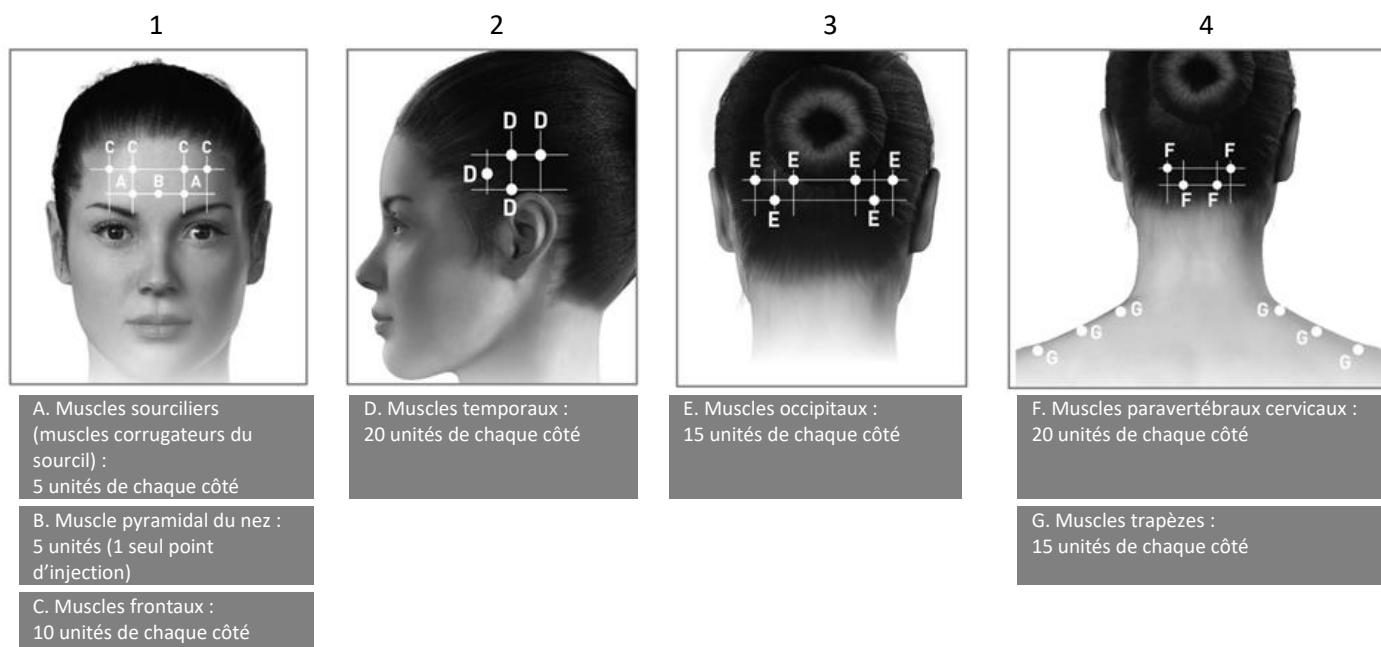
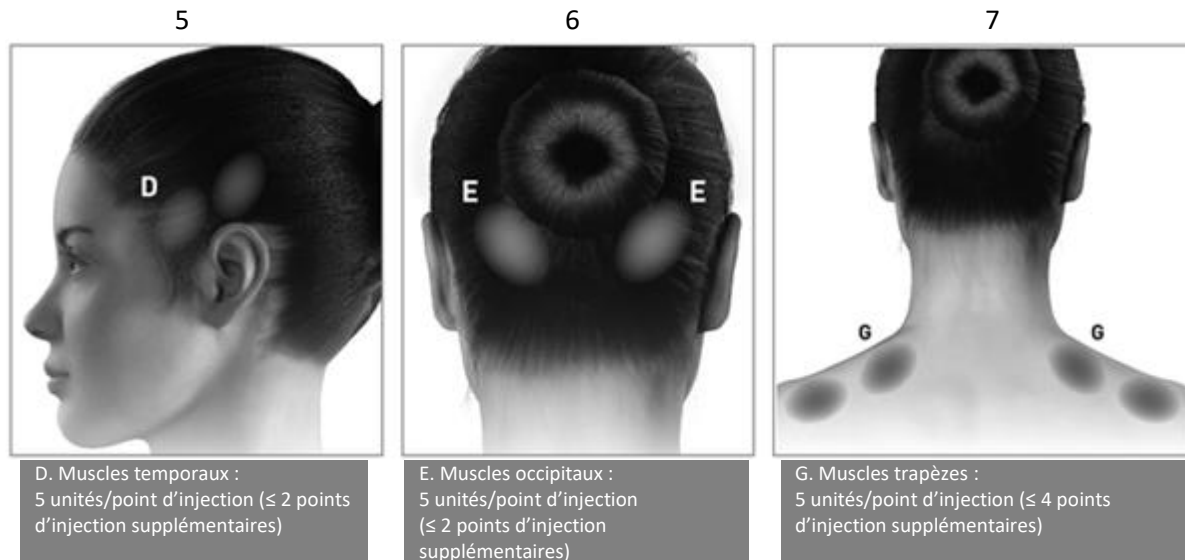


Tableau 6 – Guide d'administration pour le traitement de la migraine chronique

	Dose recommandée
Région de la tête et du cou	Nombre total d'unités par muscle (nombre de points d'injection intramusculaire ^a)
Muscles sourciliers (muscles corrugateurs du sourcil) ^b	10 unités (2 points d'injection)
Muscle pyramidal du nez (procérus)	5 unités (1 point d'injection)
Muscles frontaux ^b	20 unités (4 points d'injection)
Muscles temporaux ^b	40 unités (8 points d'injection)
Muscles occipitaux ^b	30 unités (6 points d'injection)
Groupe de muscles paravertébraux cervicaux ^b	20 unités (4 points d'injection)
Muscles trapèzes ^b	30 unités (6 points d'injection)
Dose totale possible :	155 unités (31 points d'injection)
^a Un point d'injection intramusculaire = 0,1 mL = 5 unités de Botox.	
^b Dose à répartir bilatéralement pour la dose minimale.	

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

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



Dysfonctionnement vésical

Les patients ne doivent pas être atteints d'une infection urinaire avant le traitement. Des antibiotiques (à l'exception des aminosides – voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) doivent être administrés en prophylaxie de 1 à 3 jours avant le traitement, le jour du traitement, et de 1 à 3 jours après le traitement.

Il est conseillé aux patients de cesser tout traitement antiagrégant plaquettaire au moins 3 jours avant la séance de traitement par injection. Les patients sous traitement anticoagulant doivent être pris en charge de façon appropriée pour réduire le risque de saignement.

Hyperactivité neurogène du détroisor associée à une affection neurologique

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

La dose recommandée est de 200 unités de Botox.

Reconstitution d'un flacon de 200 unités

Reconstituez un flacon de 200 unités de Botox à l'aide de 6 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation et agitez doucement le flacon. Aspirez 2 mL du contenu du flacon dans 3 seringues de 10 mL chacune. Terminez la reconstitution en ajoutant 8 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation dans chacune des seringues de 10 mL et agitez-les doucement. Vous obtiendrez ainsi 3 seringues de 10 mL contenant chacune 10 mL (soit environ 67 unités par seringue), pour un total de 200 unités de solution reconstituée de Botox. Utilisez Botox immédiatement après l'avoir reconstitué dans la seringue et jetez toute solution saline non utilisée.

Reconstitution d'un flacon de 100 unités

Reconstituez 2 flacons de 100 unités de Botox, chacune à l'aide de 6 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation et agitez doucement les flacons. Aspirez 4 mL du contenu de chacun des flacons

dans 2 seringues de 10 mL chacune. Aspirez les 2 mL restants du contenu de chaque flacon dans une troisième seringue de 10 mL. Terminez la reconstitution en ajoutant 6 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation dans chacune des seringues de 10 mL et agitez-les doucement. Vous obtiendrez ainsi 3 seringues de 10 mL contenant chacune 10 mL (soit environ 67 unités par seringue), pour un total de 200 unités de solution reconstituée de Botox. Utilisez Botox immédiatement après l'avoir reconstitué dans la seringue et jetez toute solution saline non utilisée.

Administration

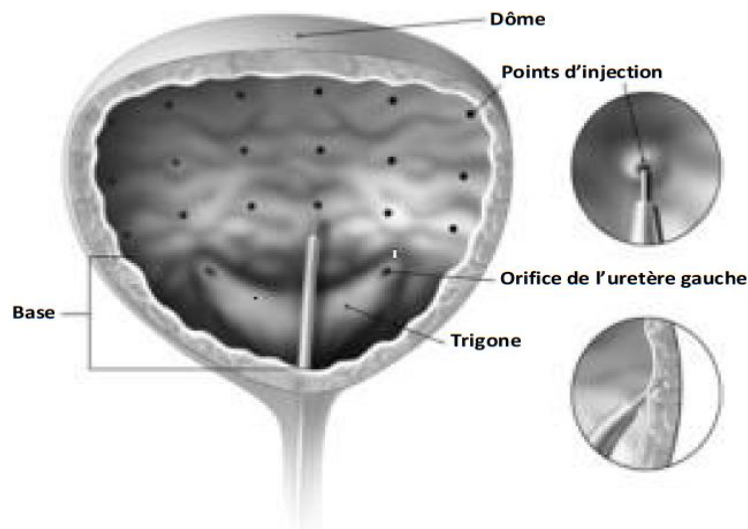
On injecte la solution reconstituée de Botox (200 unités/30 mL) dans le détrusor à l'aide d'un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. On doit instiller dans la vessie une quantité suffisante de solution saline pour bien voir les points d'injection, tout en évitant de trop distendre l'organe.

Avant de commencer les injections, il faut remplir l'aiguille avec la solution reconstituée en prélevant environ 1 mL de solution reconstituée (selon la longueur de l'aiguille) pour en expulser l'air.

L'aiguille doit être insérée à une profondeur d'environ 2 mm dans le détrusor, et 30 injections de 1 mL chacune (volume total de 30 mL) doivent être pratiquées à environ 1 cm les unes des autres (voir la Figure 4 ci-dessous). Pour la dernière injection, environ 1 mL de solution saline normale stérile doit être injecté pour que la dose complète puisse être administrée. Une fois les injections réalisées, il faut retirer la solution saline instillée dans la vessie pour en voir les parois. Le patient doit être gardé en observation pendant au moins 30 minutes après l'intervention.

Une amélioration clinique pourrait être observée dans les 2 semaines suivant l'intervention. On peut envisager de pratiquer cette intervention de nouveau chez le patient lorsque l'effet clinique des injections administrées pendant l'intervention précédente a diminué (la durée médiane de l'effet dans les études cliniques de phase III était de 256 à 295 jours [de 36 à 42 semaines] pour Botox à 200 unités), mais cette nouvelle intervention ne doit pas être réalisée moins de 3 mois après la dernière. D'après les données sur les patients qui ont été traités uniquement par Botox administré à 200 unités depuis les études pivots jusqu'à l'étude de prolongation ouverte (N = 174), la durée médiane globale de la réponse a été de 253 jours (environ 36 semaines).

Figure 4 : Schéma d'administration dans les cas d'injections intradétrusoriennes



Vessie hyperactive

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

La dose recommandée est de 100 unités de Botox. La dilution recommandée est de 100 unités dans 10 mL de solution saline à 0,9 % sans agent de conservation (veuillez consulter le tableau de dilution [Tableau 7]). Jetez toute solution saline non utilisée.

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

Avant de commencer les injections, il faut remplir l'aiguille avec la solution reconstituée en prélevant environ 1 mL de solution reconstituée de Botox dans l'aiguille à injection (selon la longueur de l'aiguille) pour en expulser l'air.

L'aiguille doit être insérée à une profondeur d'environ 2 mm dans le détrusor, et 20 injections de 0,5 mL chacune (volume total de 10 mL) doivent être pratiquées à environ 1 cm les unes des autres (voir la Figure 4 ci-dessus). Pour la dernière injection, environ 1 mL de solution saline normale stérile doit être injecté pour que la dose complète puisse être administrée. Une fois les injections réalisées, il ne faut pas retirer la solution saline instillée dans la vessie pour en voir les parois, car on doit vérifier la capacité du patient à uriner avant qu'il ne quitte la clinique. Le patient doit être gardé en observation pendant au moins 30 minutes après l'intervention et jusqu'à ce qu'il urine spontanément. Le volume urinaire résiduel post-mictionnel doit être évalué dans les 2 semaines suivant le traitement, et on peut recourir au cathétérisme intermittent propre (CIP) au besoin.

Une amélioration clinique pourrait être observée dans les 2 semaines suivant l'intervention. On peut envisager de pratiquer une nouvelle série d'injections chez le patient lorsque l'effet clinique de la série précédente a diminué (la durée médiane de l'effet dans les études cliniques de phase III était de 166 jours [environ 24 semaines]), mais il ne faut pas réaliser cette nouvelle intervention moins de 3 mois après la dernière. D'après les données sur les patients qui ont été traités uniquement par Botox à 100 unités depuis les études pivots jusqu'à l'étude de prolongation ouverte (N = 438), la durée médiane globale de la réponse a été d'environ 212 jours (environ 30 semaines).

Absence de réponse

Plusieurs raisons peuvent expliquer l'absence de réponse ou l'obtention d'une réponse insatisfaisante à un traitement par Botox, notamment : une dose inadéquate, 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 du médicament, ainsi que l'apparition d'anticorps neutralisants dirigés contre la toxine botulinique. Un anticorps neutralisant est un anticorps qui inhibe l'activité biologique de la toxine. Cependant, certains patients ont continué de répondre au traitement malgré la présence d'anticorps neutralisants; la proportion de patients qui présentent une perte de réponse à la toxine botulinique et qui ont un taux d'anticorps neutralisants décelable est faible.

Les facteurs critiques qui influent sur la production d'anticorps neutralisants sont la dose et la fréquence des injections. Certains patients atteints de dystonie cervicale ont acquis une immunité à la toxine botulinique quand celle-ci a été injectée à des intervalles de 2 à 3 semaines à des doses dépassant

300 unités au cours d'une période de 30 jours. Lorsque Botox est utilisé pour traiter le blépharospasme, le patient peut acquérir une certaine tolérance à la toxine si les traitements sont administrés plus de 1 fois tous les 3 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 2 mois. En général, la dose ne doit pas dépasser 400 unités au cours d'une période de 3 mois. Pour le traitement du blépharospasme, la dose cumulative de Botox au cours d'une période de 2 mois ne doit pas dépasser 200 unités. Parmi 496 patients atteints de migraine chronique chez qui des prélèvements ont été effectués, aucun n'a présenté d'anticorps neutralisants.

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

- 1) attendre que s'écoule l'intervalle normal entre les traitements;
- 2) examiner les raisons ci-dessus pouvant expliquer l'absence de réponse;
- 3) envisager plus d'une séance de traitement avant d'établir qu'un patient ne répond pas au traitement;
- 4) analyser le sérum du patient pour déceler la présence d'anticorps neutralisants.

4.3 Reconstitution

Produits pour administration parentérale

Pour reconstituer Botox déshydraté sous vide, utilisez une solution saline stérile normale sans agent de conservation; le seul diluant recommandé est la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Aspirez la bonne quantité de diluant dans une seringue de taille suffisante. Comme la formation de bulles ou toute agitation violente provoquant un bouillonnement dénature Botox, injectez doucement le diluant dans le flacon. Jetez le flacon si un vide n'aspire pas le diluant dans le flacon. Inscrivez la date et l'heure de la reconstitution dans l'espace prévu sur l'étiquette. Botox doit être administré dans les 24 heures suivant sa reconstitution.

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

Tableau 7 – Dilution

Quantité de diluant ajoutée (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %)	Dose obtenue (unités par 0,1 mL)		
	Flacon de 50 unités	Flacon de 100 unités	Flacon de 200 unités
1,0 mL	5,0 unités	10,0 unités	20,0 unités
2,0 mL	2,5 unités	5,0 unités	10,0 unités
4,0 mL	1,25 unité	2,5 unités	5,0 unités

Quantité de diluant ajoutée (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %)	Dose obtenue (unités par 0,1 mL)		
	Flacon de 50 unités	Flacon de 100 unités	Flacon de 200 unités
8,0 mL	-	1,25 unité	2,5 unités
10,0 mL	-	1 unité	2 unités

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

Pour connaître la technique de reconstitution pour les injections pratiquées par voie intradétrusorienne dans les cas d'hyperactivité neurogène du détroisor, veuillez consulter la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Hyperactivité neurogène du détroisor](#).

4.4 Administration

On prépare l'injection de Botox en aspirant dans une seringue à tuberculine stérile de 1,0 mL une quantité de toxine correctement diluée (voir le tableau de dilution [Tableau 7]), 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 40 mm (1,5 pouce). On expulse par l'aiguille, dans un contenant à déchets approprié, le volume d'injection excédant la dose prévue pour vérifier la perméabilité de l'aiguille et pour confirmer l'absence de fuite par la seringue et l'aiguille. On doit utiliser une aiguille et une seringue neuves et stériles chaque fois qu'on insère une aiguille dans le flacon de Botox pour diluer ou prélever le médicament.

4.5 Dose omise

Les doses omises peuvent être administrées au premier moment opportun.

5 SURDOSAGE

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

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Botox est offert en flacons stériles de 50, 100 et 200 unités de toxine de *Clostridium botulinum* de type A sous forme déshydratée sous vide, sans agent de conservation. Une unité Allergan correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) calculée chez la souris lorsqu’on lui injecte, par voie intrapéritonéale, Botox reconstitué.

Tableau 8 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d’administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire pour toutes les indications à l’exception de l’hyperhidrose axillaire primaire et du dysfonctionnement vésical Injection intradétrusorienne pour le dysfonctionnement vésical Injection intradermique pour l’hyperhidrose seulement	Poudre concentrée stérile et déshydratée sous vide pour solution pour injection; 50, 100 et 200 unités Allergan par flacon	Albumine (humaine) Chlorure de sodium

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

Tableau 9 – Liste des ingrédients

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Utiliser Botox selon les instructions seulement.

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

L'utilisation sûre et efficace de Botox dépend de la conservation adéquate du produit, du choix de la bonne dose et de la maîtrise des techniques de reconstitution et d'administration.

Les médecins qui administrent Botox doivent bien connaître l'anatomie de la région à traiter et être au fait de toute modification de cette anatomie résultant d'interventions chirurgicales antérieures. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'une injection est réalisée à proximité de structures anatomiques vulnérables. Des effets indésirables graves, dont des décès, ont été signalés chez des patients ayant reçu des injections de Botox directement dans les glandes salivaires, la région oropharyngée et linguale, l'œsophage et l'estomac. Certains patients présentaient une dysphagie préexistante ou une débilité importante. Une connaissance des techniques courantes de guidage électromyographique est nécessaire pour le traitement du strabisme et peut être utile pour le traitement de la dystonie cervicale et de la spasticité focale associée à la paralysie cérébrale chez l'enfant et à la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez l'adulte.

Un pneumothorax associé à la manœuvre d'injection a été rapporté après l'administration de Botox près du thorax. La prudence est de mise lorsqu'une injection est réalisée à proximité des poumons, en particulier des sommets (apex).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Botox en présence d'une inflammation aux points d'injection proposés ou d'une faiblesse ou d'une atrophie excessive au niveau du muscle ciblé.

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

Les signes ou symptômes évolutifs de faiblesse musculaire dans une région éloignée du point d'injection peuvent comprendre un ptosis et une diplopie, ainsi que d'autres effets indésirables graves comme des difficultés à avaler ou à parler, une faiblesse généralisée ou une insuffisance respiratoire. De plus, certains effets indésirables (p. ex. dysphagie, pneumonie par aspiration) ont été rapportés rarement chez les enfants et les adultes, et, dans certains cas, ont entraîné la mort.

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

On doit conseiller aux patients ou à leurs aidants de consulter immédiatement un médecin si des difficultés à avaler, à parler ou à respirer se manifestent.

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

Il faut suivre les recommandations particulières relatives à la dose et à l'administration des injections pour chaque indication. Si l'on traite un patient donné pour plus d'une indication, la dose cumulative maximale administrée au cours d'une période de 3 mois ne doit généralement pas dépasser la moins élevée des 2 doses suivantes : 7 unités/kg ou 400 unités, chez l'adulte, et 10 unités/kg ou 340 unités, chez l'enfant.

La principale étape de la procédure relative à la libération des lots de Botox fait appel à un test biologique sur cellules (bioanalyse cellulaire) qui vise à déterminer l'activité du médicament par rapport à une norme de référence. Ce test est propre au produit Botox d'AbbVie. Une unité Allergan correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. En raison des caractéristiques particulières de ce test, telles que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés, les unités utilisées pour décrire l'activité biologique de Botox ne peuvent être comparées aux unités utilisées pour décrire celle de toute autre toxine botulinique ou de toute toxine évaluée à l'aide d'un autre test, ni converties en de telles unités. L'activité spécifique de Botox est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines-neurotoxine.

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

Spasticité focale chez l'adulte et chez l'enfant

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

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

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

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

Migraine chronique

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

Dysfonctionnement vésical

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

Les patients qui n'ont pas recours à une sonde vésicale avant le traitement pourraient devoir subir ultérieurement un cathétérisme vésical pour traiter une rétention urinaire. Chez les patients qui n'ont

pas recours au cathétérisme vésical, le volume urinaire résiduel post-mictionnel doit être évalué dans les 2 semaines suivant le traitement, puis aux intervalles indiqués sur le plan médical, pendant une période maximale de 12 semaines. Il faut demander aux patients de communiquer avec leur médecin s'ils éprouvent de la difficulté à uriner.

Hyperactivité neurogène du détroisor

Chez les patients atteints de cette affection, une dysrflexie autonome associée à l'intervention pourrait survenir et nécessiter un traitement médical immédiat.

Les patients présentant une lésion médullaire située au-dessus de la 1^{re} vertèbre thoracique (T1) étaient exclus des études cliniques sur Botox pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détroisor.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur des animaux pour évaluer le potentiel cancérogène de Botox. Botox ne s'est pas révélé mutagène dans des études de mutagénicité effectuées in vitro et in vivo. Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour obtenir de plus amples renseignements.

Appareil cardiovasculaire

Après l'administration de toxine botulinique, on a fait état d'effets indésirables liés à l'appareil cardiovasculaire, y compris l'arythmie et l'infarctus du myocarde, dont certains ont causé la mort. Certains des patients en question présentaient des facteurs de risque, comme une maladie cardiovasculaire préexistante. On ignore le lien exact entre ces événements et Botox / Botox Cosmétique.

Fonction otorhinolaryngologique

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 d'une dysphagie qui peut être très légère, mais également grave. De plus, il est possible que la dysphagie entraîne une aspiration ou une dyspnée, et nécessite quelquefois une alimentation par sonde (gavage). On a signalé de rares cas de dysphagie qui ont entraîné une pneumonie par aspiration et la mort.

Des injections dans le muscle angulaire de l'omoplate (muscle élévateur de la scapula) peuvent être associées à une augmentation du risque d'infections des voies respiratoires supérieures et de 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 les muscles satellites de la carotide ou quadriceps de la tête ou quadrijumeaux de la tête ou sterno-cléido-occipito-mastoïdiens (sterno-cléido-mastoïdiens) à moins de 100 unités peut diminuer le risque de dysphagie. Les patients dont la masse musculaire du cou est moins importante ou qui ont besoin d'injections bilatérales dans les muscles satellites de la carotide ou quadriceps de la tête ou quadrijumeaux de la tête ou sterno-cléido-occipito-mastoïdiens (sterno-cléido-mastoïdiens) seraient plus 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 à leurs aidants de consulter immédiatement un médecin si des difficultés à avaler, à parler ou à respirer se manifestent.

Système immunitaire

La production d'anticorps neutralisants contre la toxine botulinique de type A peut diminuer l'efficacité du traitement par Botox en inhibant l'activité biologique de la toxine. Les facteurs critiques qui influent sur 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 pourraient entraîner une augmentation de l'incidence de la production d'anticorps neutralisants. Lorsque c'est possible, on peut contribuer à réduire au minimum le risque de production d'anticorps neutralisants en injectant la plus faible dose efficace et en recourant au plus long intervalle possible entre 2 séances de traitement.

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 et (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 concomitance avec d'autres produits associés à des réactions semblables. On a signalé un cas de réaction anaphylactique mortelle où la lidocaïne avait été utilisée comme diluant pour reconstituer Botox; 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.

Surveillance et examens de laboratoire

Il n'y a pas d'exigences particulières en ce qui concerne les analyses de laboratoire de suivi dans le cadre d'un traitement par Botox.

Système nerveux

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 d'un trouble 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 détérioration de la fonction respiratoire, lorsqu'ils reçoivent des doses habituelles de Botox. On a rapporté de rares cas d'administration de la toxine botulinique à des patients atteints de troubles de la jonction neuromusculaire connus ou non où les patients ont présenté une sensibilité extrême aux effets généraux des doses cliniques habituelles. Dans certains de ces cas, la dysphagie a duré plusieurs mois et a nécessité l'installation d'un tube de gavage. **Lorsqu'ils reçoivent des doses très élevées, les patients présentant des troubles neurologiques (p. ex. les enfants atteints de paralysie cérébrale ou les adultes atteints de spasticité) peuvent également être exposés à un risque accru d'effets généraux cliniquement importants.**

Des convulsions récurrentes ou d'apparition récente ont été signalées, généralement chez des patients prédisposés à de tels événements. Les cas signalés chez les enfants portaient principalement sur des patients traités pour une spasticité associée à une paralysie cérébrale. Le lien de cause à effet exact entre ces événements et l'injection de toxine botulinique n'a pas été établi.

Fonction visuelle

Blépharospasme

La diminution du clignement causée par l'injection de Botox dans le muscle orbiculaire de l'œil peut provoquer une exposition de la cornée, des anomalies épithéliales persistantes et une ulcération de la cornée, en particulier chez les patients atteints de troubles du nerf VII. Un cas de perforation de la cornée dans un œil aphaque nécessitant une greffe de la cornée s'est produit à cause de cet effet indésirable. On recommande de procéder à un examen minutieux de la sensibilité cornéenne 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 ou 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 exposés à un risque de glaucome à angle fermé, y compris ceux qui présentent un angle iridocornéen anatomiquement étroit. De très rares cas de glaucome à angle fermé aigu ont été signalés à la suite d'injections de toxine botulinique dans la région périorbitaire.

Strabisme

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

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

Provoquer la paralysie d'un ou de plusieurs muscles externes de l'œil peut entraîner une désorientation spatiale, une vision double ou une incapacité à pointer correctement. Couvrir l'œil atteint pourrait atténuer ces symptômes.

Appareil cutané

Comme dans le cas de toute injection, les effets suivants ont été associés à l'intervention : douleurs localisées, inflammation, paresthésie, hypoesthésie, sensibilité, enflure ou œdème, érythème, infection localisée, saignement et (ou) ecchymoses (bleus). Des douleurs provoquées par l'aiguille et (ou) l'anxiété ont entraîné des réactions vasovagales, y compris une hypotension symptomatique passagère et une syncope.

Hyperhidrose axillaire primaire

Il faut procéder à l'étude des antécédents médicaux et à un examen physique, de même qu'à des analyses supplémentaires précises au besoin, afin d'écartier 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative rigoureuse portant sur l'administration de Botox n'a été menée 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 être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité manifeste. Si la patiente reçoit ce médicament alors qu'elle est enceinte ou qu'elle le devient, elle doit être informée des risques potentiels qui ont été observés chez les lapines, y compris l'avortement spontané et les malformations fœtales.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

De rares cas de décès associés à un effet indésirable grave, notamment à une pneumonie par aspiration, ont été signalés spontanément chez des enfants atteints de paralysie cérébrale grave à la suite du traitement par la toxine botulinique. Un lien de cause à effet avec Botox n'a pas été établi dans ces cas. Des signalements postcommercialisation de diffusion possible de la toxine au-delà de la zone d'injection ont été très rarement rapportés chez des enfants présentant des affections comorbides, principalement des enfants atteints de paralysie cérébrale qui recevaient des doses supérieures à 8 unités/kg. Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on traite des enfants qui présentent des déficiences neurologiques importantes, une dysphagie ou des antécédents récents de pneumonie par aspiration ou de maladie pulmonaire.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune étude conçue tout particulièrement pour déterminer la dose chez les patients âgés n'a été réalisée. La posologie chez les personnes âgées est la même que chez les autres adultes. De plus, l'analyse des données agrégées sur l'innocuité de Botox issues des rapports de pharmacovigilance post-commercialisation et des études cliniques a révélé que, de façon générale, le risque d'effets indésirables est comparable entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence au moment de choisir la dose à administrer aux patients âgés, en commençant avec la dose la plus faible recommandée pour l'indication donnée.

Parmi les 1 242 patients qui ont participé aux études cliniques comparatives avec placebo sur l'emploi de Botox dans le traitement de la vessie hyperactive, 41,4 % (n = 514) des participants étaient âgés de 65 ans ou plus et 14,7 % (n = 182) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée dans le profil d'innocuité entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et les autres patients plus jeunes participant aux études après le traitement par Botox, à l'exception des infections urinaires dont l'incidence était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes, tant dans les groupes traités par Botox que dans les groupes ayant reçu un placebo.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

La faiblesse musculaire locale constitue l'effet pharmacologique prévu de la toxine botulinique dans le tissu musculaire. Toutefois, une faiblesse des muscles adjacents attribuable à une diffusion locale de la toxine et (ou) à une technique d'injection inadéquate 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 par aspiration) chez les enfants et les adultes, et certains ont entraîné la mort.

Comme dans le cas de toute injection, les effets suivants ont été associés à l'intervention : douleurs localisées, inflammation, paresthésie, hypoesthésie, sensibilité, enflure ou œdème, érythème, infection localisée, saignement et (ou) ecchymoses (bleus). Des douleurs provoquées par l'aiguille ou l'anxiété ont entraîné des réactions vasovagales, y compris une hypotension symptomatique passagère et une syncope.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante 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 provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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

En se fondant sur les données sur l'innocuité colligées des études cliniques comparatives et des études ouvertes menées chez 1 732 patients traités par Botox, on a relevé les effets indésirables suivants :

Tableau 10 – Effets indésirables chez les patients atteints de blépharospasme

Troubles oculaires	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Ptosis
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Kératite ponctuée, lagophtalmie, sécheresse oculaire, photophobie, irritation oculaire, augmentation du larmoiement
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Ecchymoses (bleus)

Strabisme

En se fondant sur les données sur l'innocuité colligées des études cliniques menées chez environ 2 058 patients traités par Botox, on a relevé les effets indésirables suivants :

Tableau 11 – Effets indésirables chez les patients atteints de strabisme

Troubles oculaires	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Ptosis, trouble du mouvement oculaire

Dystonie cervicale

En se fondant sur les données sur l'innocuité colligées des études cliniques à double insu et comparatives avec placebo menées chez 231 patients traités par Botox, on a relevé les effets indésirables suivants :

Tableau 12 – Effets indésirables chez les patients atteints de dystonie cervicale

Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Dysphagie
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Xérostomie, nausées
Troubles généraux et affections au point d'administration	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Douleur
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Asthénie, malaise, syndrome grippal
Infections et infestations	
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Rhinite, infection des voies respiratoires supérieures
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Faiblesse musculaire
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Raideur musculosquelettique
Troubles du système nerveux	
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Étourdissements, hypertonie, hypoesthésie, somnolence, céphalées

Spasticité focale chez l'adulte

Membres supérieurs

On a évalué les données sur l'innocuité recueillies chez 1 330 patients traités par Botox, dont 658 ayant participé à des études à double insu et comparatives avec placebo. Les effets indésirables ci-dessous ont été relevés. De façon générale, la majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et disparaissaient le plus souvent spontanément.

Tableau 13 – Effets indésirables chez les patients adultes atteints de spasticité des membres supérieurs dans le cadre d’études à double insu et comparatives avec placebo

	Botox (toutes les doses) (N = 658) (%)	Placebo (N = 396) (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	11 (1,7 %)	2 (0,5 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Faiblesse musculaire	11 (1,7 %)	3 (0,8 %)
Douleur dans les extrémités	31 (4,7 %)	10 (2,5 %)
Troubles généraux et affections au point d’administration		
Fatigue	8 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Œdème périphérique	12 (1,8 %)	2 (0,5 %)

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

Membres inférieurs

En tout, 538 patients adultes ont reçu un traitement par Botox contre la spasticité des membres inférieurs dans 7 études à double insu et comparatives avec placebo.

Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients traités uniquement par Botox ont été les chutes (survenues chez 4,5 % des patients traités par Botox et chez 4,5 % des patients ayant reçu un placebo) et la douleur dans les extrémités (survenue chez 5,0 % des patients traités par Botox et chez 4,7 % des patients ayant reçu un placebo).

Tableau 14 – Effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients traités par Botox et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu un placebo dans le cadre d’une étude comparative avec placebo portant sur l’administration d’une dose unique menée chez des patients adultes atteints de spasticité des membres inférieurs (12 premières semaines de la phase à double insu)

	Botox (300 à 400 unités) (N = 231) (%)	Placebo (N = 233) (%)
Troubles généraux et affections au point d’administration		
Douleur au point d’injection	5 (2 %)	3 (1 %)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (2 %)	2 (1 %)

	Botox (300 à 400 unités) (N = 231) (%)	Placebo (N = 233) (%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	8 (4 %)	2 (1 %)
Dorsalgie	6 (3 %)	4 (2 %)
Myalgie	4 (2 %)	3 (1 %)

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

Tableau 155 – Effets indésirables chez les patients atteints d'hyperhidrose axillaire primaire

Troubles gastro-intestinaux	
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Nausées
Troubles généraux et affections au point d'administration	
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Douleur au point d'injection
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Douleur, œdème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, irritation au point d'injection, asthénie
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Douleur dans les extrémités
Troubles du système nerveux	
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Céphalées, paresthésie
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hyperhidrose, odeur anormale de la peau, prurit, nodule sous-cutané, alopecie
Troubles vasculaires	
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Bouffées de chaleur

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

Migraine chronique

En se fondant sur les données sur l'innocuité colligées de 2 études cliniques de phase III à double insu et comparatives avec placebo chez 687 patients atteints de migraine chronique traités par Botox, on a relevé les effets indésirables suivants :

Tableau 166 – Effets indésirables signalés par au moins 2 % des patients traités par Botox et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu un placebo dans le cadre de 2 études cliniques de phase III à double insu et comparatives avec placebo portant sur la migraine chronique

	Botox (N = 687)	Placebo (N = 692)
GLOBALEMENT	429 (62,4 %)	358 (51,7 %)
Troubles oculaires		
Ptosis	25 (3,6 %)	2 (0,3 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Douleur au point d'injection	23 (3,3 %)	14 (2,0 %)
Infections et infestations		
Sinusite	28 (4,1 %)	27 (3,9 %)
Bronchite	17 (2,5 %)	11 (1,6 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur cervicale	60 (8,7 %)	19 (2,7 %)
Raideur musculosquelettique	25 (3,6 %)	6 (0,9 %)
Faiblesse musculaire	24 (3,5 %)	2 (0,3 %)
Myalgie	21 (3,1 %)	6 (0,9 %)
Douleur musculosquelettique	18 (2,6 %)	10 (1,4 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	32 (4,7 %)	22 (3,2 %)
Migraine	26 (3,8 %)	18 (2,6 %)
Parésie faciale	15 (2,2 %)	0 (0,0 %)

Le taux d'abandons attribuables aux effets indésirables dans ces études de phase III était de 3,8 % chez les patients traités par Botox, comparativement à 1,2 % chez les patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables qui ont entraîné l'abandon du traitement le plus souvent signalés chez les patients traités par Botox étaient la douleur cervicale (0,6 %), la faiblesse musculaire (0,4 %), les céphalées (0,4 %) et la migraine (0,4 %).

Hyperactivité neurogène du détroisor associée à une affection neurologique

Les effets indésirables signalés le plus souvent dans 2 études à double insu et comparatives avec placebo sur Botox à 200 unités au cours des 12 semaines suivant les injections pratiquées pour traiter l'hyperactivité du détroisor associée à une affection neurologique sont présentés ci-dessous.

Tableau 177 – Effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients traités par Botox et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu un placebo au cours des 12 premières semaines suivant les injections intradétrusoriennes dans le cadre de 2 études cliniques à double insu et comparatives avec placebo

	Botox à 200 unités (N = 262)	Placebo (N = 272)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue	10 (4 %)	3 (1 %)
Infections et infestations		
Infection urinaire	64 (24 %)	47 (17 %)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	4 (2 %)	0 (0 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Rétention urinaire	45 (17 %)	8 (3 %)
Hématurie	10 (4 %)	8 (3 %)

Les taux d'effets indésirables suivants associés à Botox à 200 unités ont été signalés à un moment quelconque après la première séance de traitement par injection et avant une nouvelle séance de traitement ou la fin de la participation à l'étude (la durée médiane de l'exposition était de 44 semaines) : infection urinaire (49 %), rétention urinaire (17 %), fatigue (6 %), constipation (4 %), faiblesse musculaire (4 %), dysurie (4 %), chute (3 %), trouble de la démarche (3 %), insomnie (3 %) et spasme musculaire (2 %).

Parmi les patients atteints de sclérose en plaques participant aux études pivots, le taux annualisé de poussées de sclérose en plaques (c.-à-d. le nombre de poussées de sclérose en plaques par patient-année) était de 0,23 chez ceux traités par Botox et de 0,20 chez ceux ayant reçu un placebo.

Parmi les patients qui n'avaient pas recours au cathétérisme vésical au début de l'étude, avant le traitement, un cathétérisme a été instauré chez 38,9 % de ceux traités par Botox à 200 unités, comparativement à 17,3 % de ceux ayant reçu un placebo. Les taux de cathétérisme par étiologie (SP et lésion médullaire) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18 – Proportion de patients par étiologie (sclérose en plaques et lésion médullaire) qui n’avaient pas recours au cathétérisme intermittent propre (CIP) au début de l’étude et chez qui un CIP a été instauré après les injections de Botox à un moment quelconque durant le cycle de traitement complet dans le cadre de 2 études cliniques à double insu et comparatives avec placebo

	Sclérose en plaques		Lésion médullaire	
	Botox à 200 unités (N = 86)	Placebo (N = 88)	Botox à 200 unités (N = 22)	Placebo (N = 16)
Instauration d’un CIP pour une raison quelconque	34 (40 %)	15 (17 %)	8 (36 %)	3 (19 %)
Instauration d’un CIP pour traiter une rétention urinaire	27 (31 %)	4 (5 %)	6 (27 %)	3 (19 %)

Dans ces études cliniques, aucun changement dans le type d’effets indésirables n’a été observé après 2 séances de traitements.

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

Étude menée dans le cadre d’un engagement après l’homologation

Une étude à double insu et comparative avec placebo sur Botox à 100 unités a été menée après l’homologation chez des patients atteints de sclérose en plaques qui présentaient une incontinence urinaire causée par une hyperactivité neurogène du détrusor. Ces patients n’avaient pas recours au cathétérisme vésical au début de l’étude, et leur maladie n’était pas prise en charge adéquatement par au moins 1 agent anticholinergique. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés le plus souvent au cours des 12 semaines suivant la séance de traitement par injection.

Tableau 19 – Effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients traités par Botox et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu un placebo, dans les 12 premières semaines suivant la séance de traitement par injection intradétrusorienne

	Botox à 100 unités (N = 66)	Placebo (N = 78)
Infections et infestations		
Infection urinaire	17 (26 %)	5 (6 %)
Bactériurie	6 (9 %)	4 (5 %)
Anomalies des résultats des examens		
Volume urinaire résiduel*	11 (17 %)	1 (1 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Rétention urinaire	10 (15 %)	1 (1 %)
Dysurie	3 (5 %)	1 (1 %)

* Volume urinaire résiduel post-mictionnel élevé n’exigeant pas le recours au cathétérisme

Les taux d'effets indésirables suivants associés à Botox à 100 unités ont été signalés à un moment quelconque après la première séance de traitement par injection et avant une nouvelle séance de traitement ou la fin de la participation à l'étude (la durée médiane de l'exposition était de 51 semaines) : infection urinaire (39 %), bactériurie (18 %), rétention urinaire (17 %), volume urinaire résiduel* (17 %), dysurie (9 %) et hématurie (5 %).

Aucune différence dans le taux annualisé de poussées de sclérose en plaques (c.-à-d. le nombre de poussées de sclérose en plaques par patient-année) n'a été observée (Botox = 0, placebo = 0,07).

Un cathétérisme a été instauré chez 15,2 % des patients ayant reçu un traitement par Botox à 100 unités, comparativement à 2,6 % des patients ayant reçu un placebo.

Vessie hyperactive

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés le plus souvent dans les études pivots de phase III à double insu et comparatives avec placebo au cours des 12 semaines suivant la séance de traitement par injection pour la vessie hyperactive.

Tableau 20 – Effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients traités par Botox et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu un placebo au cours des 12 premières semaines suivant la séance de traitement par injection dans le cadre des études cliniques pivots de phase III à double insu et comparatives avec placebo

	Botox à 100 unités (N = 552)	Placebo (N = 542)
Infections et infestations		
Infection urinaire	99 (18 %)	30 (6 %)
Bactériurie	24 (4 %)	11 (2 %)
Anomalies des résultats des examens		
Volume urinaire résiduel*	17 (3 %)	1 (0 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Dysurie	50 (9 %)	36 (7 %)
Rétention urinaire	31 (6 %)	2 (0 %)
* Volume urinaire résiduel post-mictionnel élevé n'exigeant pas le recours au cathétérisme		

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

Les effets indésirables considérés par le chercheur comme étant associés à l'intervention et signalés à un moment quelconque après la première séance de traitement par injection étaient la dysurie (6 %) et l'hématurie (2 %).

Un cathétérisme a été instauré chez 6,5 % des patients ayant reçu un traitement par Botox à 100 unités, comparativement à 0,4 % des patients ayant reçu un placebo.

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Spasticité focale chez l'enfant

Membres supérieurs

Les effets indésirables signalés le plus souvent après l'injection de Botox chez des enfants âgés de 2 ans ou plus atteints de spasticité des membres supérieurs sont énumérés dans le tableau ci-dessous. Dans une étude à double insu et comparative avec placebo, 78 patients ont été traités par Botox à 3 unités/kg et 77 patients ont reçu Botox à 6 unités/kg, jusqu'à une dose maximale de 200 unités. Ces patients ont été comparés à 79 patients ayant reçu un placebo. Tous les patients ont été suivis pendant une moyenne de 91 jours après l'injection.

Tableau 21 – Effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients traités par Botox et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu un placebo, dans le cadre d'une étude clinique à double insu et comparative avec placebo portant sur la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant

	Botox à 3 unités/kg (N = 78) %	Botox à 6 unités/kg (N = 77) %	Placebo (N = 79) %
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	2,6 % (2)	3,9 % (3)	1,3 % (1)
Troubles généraux et affections au point d'administration			
Douleur au point d'injection	3,8 % (3)	1,3 % (1)	1,3 % (1)
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	5,1 % (4)	9,1 % (7)	2,5 % (2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Faiblesse musculaire	0,0 % (0)	3,9 % (3)	0,0 % (0)

Membres inférieurs

Les effets indésirables signalés le plus souvent après l'injection de Botox chez des enfants âgés de 2 ans ou plus atteints de spasticité des membres inférieurs sont énumérés dans le tableau ci-dessous. Dans une étude à double insu et comparative avec placebo, 126 patients ont été traités par Botox à 4 unités/kg et 128 patients ont reçu Botox à 8 unités/kg, jusqu'à une dose maximale de 300 unités. Ces patients ont été comparés à 128 patients ayant reçu un placebo. Tous les patients ont été suivis pendant une moyenne de 89 jours après l'injection.

Tableau 22 – Effets indésirables signalés par plus de 1 % des patients traités par Botox à 8 unités/kg et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu un placebo, dans le cadre d’une étude clinique à double insu et comparative avec placebo portant sur la spasticité des membres inférieurs chez l’enfant

	Botox à 1 unité/kg (N = 126) %	Botox à 8 unité/kg (N = 128) %	Placebo (N = 128) %
Troubles généraux et affections au point d’administration			
Douleur au point d’injection	1,6 % (2)	2,3 % (3)	0,0 % (0)

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés 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

Troubles oculaires

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

Troubles généraux et affections au point d’administration

Peu fréquent Fatigue

Troubles du système nerveux

Peu fréquent Étourdissements, paralysie faciale

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent Éruption cutanée

Strabisme

Troubles oculaires

Peu fréquent Hémorragies oculaires rétrobulbaires, pénétration oculaire, syndrome d’Adie

Rare Hémorragie du vitré

Dystonie cervicale

Troubles oculaires

Peu fréquent Diplopie, ptosis

Troubles généraux et affections au point d'administration

Peu fréquent Fièvre

Spasticité focale

Troubles généraux et affections au point d'administration

Peu fréquent Asthénie, douleur, hypersensibilité au point d'injection, malaise

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent Arthralgie, bursite

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent Dermatite, prurit, éruption cutanée

Troubles vasculaires

Peu fréquent Hypotension orthostatique

Migraine chronique

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquent Dysphagie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent Douleur à la mâchoire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent Douleur cutanée

Un resserrement de la peau (y compris une élévation de la partie externe du sourcil [effet Mephisto]) pourrait être signalé, particulièrement en lien avec les muscles frontaux.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Botox et Botox Cosmétique contiennent le même ingrédient actif, dans la même préparation. Par conséquent, les effets indésirables observés dans le cadre de l'utilisation de Botox Cosmétique peuvent être associés à l'utilisation de Botox.

Les effets indésirables survenus après le traitement par la toxine botulinique comprennent de rares cas de décès, parfois associés à la dysphagie, à la détérioration de la fonction respiratoire, à la pneumonie et (ou) à d'autres déficiences importantes, qui ont fait l'objet de signalements spontanés. On a également fait état d'effets indésirables liés à l'appareil cardiovasculaire, y compris l'arythmie et l'infarctus du myocarde, dont certains ont causé la mort. Certains des patients en question présentaient des facteurs de risque, comme une maladie cardiovasculaire préexistante. Le lien de cause à effet exact entre ces événements et l'injection de toxine botulinique n'a pas été établi.

Des convulsions récurrentes ou d'apparition récente ont également été signalées, généralement chez des patients prédisposés à de tels événements. Les cas signalés chez les enfants portaient principalement sur des patients traités pour une spasticité associée à une paralysie cérébrale. Le lien de cause à effet exact entre ces événements et l'injection de toxine botulinique n'a pas été établi.

De rares cas de 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 concomitance avec d'autres produits associés à des réactions semblables. On a signalé un cas de réaction anaphylactique mortelle où le patient est mort après avoir reçu une injection de Botox dilué de façon inappropriée avec 5 mL de lidocaïne à 1 %. On n'a pu établir avec certitude si Botox ou la lidocaïne ou les 2 produits en étaient la cause.

Les effets indésirables du médicament et les autres effets indésirables pertinents sur le plan médical énumérés ci-dessous ont été signalés depuis la commercialisation du médicament, quelle que soit l'indication pour laquelle il était utilisé, et peuvent s'ajouter à ceux présentés dans les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) : dénerivation / atrophie musculaire, dépression respiratoire et (ou) insuffisance respiratoire, dyspnée, pneumonie par aspiration, dysarthrie, dysphonie, xérostomie, strabisme, neuropathie périphérique, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, fièvre, anorexie, vision trouble, troubles de la vision, hypoacousie, acouphène, vertige, paralysie faciale, parésie faciale, plexopathie brachiale, radiculopathie, syncope, hypoesthésie, malaise, myalgie, myasthénie grave, paresthésie, réaction allergique, éruption cutanée (y compris érythème polymorphe, urticaire, dermatite psoriasiforme et éruption psoriasiforme), prurit, hyperhidrose, alopecie, y compris madarosis, aggravation de la migraine, sécheresse oculaire, secousses musculaires localisées ou contractions musculaires involontaires.

Après un traitement du blépharospasme par Botox, on a signalé très rarement des cas de glaucome à angle fermé.

Des cas d'œdème palpébral ont été signalés après l'injection de Botox dans la région périoculaire.

Ces réactions ont été rapportées volontairement par les membres d'une population dont on ne connaît pas la taille. On ignore le lien exact entre ces événements et la toxine botulinique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction particulière n'a été rapportée.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions entre le médicament et le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 23 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Aminosides, spectinomycine ou autres produits médicinaux qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire (p. ex. agents bloquant la transmission neuromusculaire, dépolarisants [succinylcholine] et non dépolarisants [dérivés de la tubocurarine], lincosamides, polymyxines, quinidine, sulfate de magnésium et anticholinestérasés)	Théorie	Théoriquement, l'effet de la toxine botulinique de type A peut être potentialisé	L'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par les 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	Théorie	Inconnu	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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions entre le médicament et les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le médicament et les plantes médicinales n'ont pas été établies

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Botox est une forme stérile et déshydratée sous vide du complexe de neurotoxine botulinique de type A purifié, 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 4 hémagglutinines principales.

Botox bloque la conduction d'influx au niveau de la jonction neuromusculaire en se fixant sur les sites récepteurs des terminaisons nerveuses motrices, en pénétrant dans ces terminaisons nerveuses et en inhibant la libération de l'acétylcholine. L'injection intramusculaire de Botox à des doses thérapeutiques produit une dénervation chimique partielle du muscle, ce qui provoque une paralysie musculaire localisée. Lorsque le muscle est chimiquement dénervé, il peut s'atrophier, un bourgeonnement axonal peut se produire et des récepteurs extrajonctionnels de l'acétylcholine peuvent se développer. Des données montrent qu'une réinnervation du muscle peut survenir, inversant ainsi la faiblesse musculaire induite par l'injection localisée de Botox. Dans les neurones sensitifs, Botox inhibe la libération des neurotransmetteurs sensitifs (p. ex. substance P, peptide lié au gène de la calcitonine [*calcitonin gene-related peptide* ou CGRP]) et exerce une régulation négative sur l'expression des récepteurs présents à la surface des cellules (p. ex. TRPV1). En outre, Botox prévient et inverse la sensibilisation dans les neurones sensitifs nociceptifs.

Lorsque Botox est injecté par voie intradétrusorienne, il agit sur les voies efférentes de l'activité du détrusor en inhibant la libération de l'acétylcholine. De plus, Botox inhibe les neurotransmetteurs afférents et les voies sensitives.

La principale étape de la procédure relative à la libération des lots de Botox fait appel à un test biologique sur cellules qui vise à déterminer l'activité du médicament par rapport à une norme de référence. Ce test est propre au produit Botox d'AbbVie. Une unité Allergan correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. En raison des caractéristiques particulières de ce test, telles que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés, les unités utilisées pour décrire l'activité biologique de Botox ne peuvent être comparées aux unités utilisées pour décrire celle de toute autre toxine botulinique, ni converties en de telles unités. L'activité spécifique de Botox est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines-neurotoxine.

10.2 Pharmacodynamie

L'injection de Botox dans les muscles du cou réduit à la fois les signes objectifs et les symptômes subjectifs de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique). Ces améliorations comprennent une réduction de l'angle de rotation ou d'inclinaison 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 comparatives rigoureuses, de 40 à 58 % des patients atteints de dystonie cervicale peuvent s'attendre à un important soulagement de leurs symptômes.

L'effet paralysant de l'injection de Botox dans les muscles réduit les contractions excessives et anormales caractéristiques du blépharospasme associé à la dystonie.

On a émis l'hypothèse voulant que, dans le traitement du strabisme, Botox agirait sur les paires musculaires en induisant un allongement atrophique du muscle qui a reçu l'injection et un raccourcissement correspondant du muscle antagoniste.

Après l'injection de Botox, l'examen électrophysiologique a permis d'observer une augmentation de la variation de l'intervalle de temps interpotentiel neuromusculaire (« jitter ») 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 évocateurs d'un problème d'innocuité ou d'efficacité.

Dans le traitement du pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints de paralysie cérébrale, les injections de Botox dans les muscles jumeaux de la jambe (muscle gastrocnémien) 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 par Botox, fondé sur une évaluation gravimétrique, était de 95 % 1 semaine après le traitement et de 82 % 16 semaines après le traitement. La réduction moyenne (en pourcentage) de la transpiration chez les patients traités par Botox variait de 83 % à la semaine 1 à 69 % à la semaine 16. On a signalé que la réponse au traitement persistait de 4 à 7 mois (5,2 mois en moyenne) chez les patients (N = 12) ayant reçu 50 unités par aisselle. De nouvelles injections doivent être administrées lorsque les effets des injections précédentes diminuent.

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

Lorsqu'il est utilisé pour le traitement prophylactique des céphalées chez les adultes atteints de migraine chronique, Botox agirait comme inhibiteur des neurotransmetteurs associés à la genèse de la douleur. Dans la prophylaxie de la céphalée, les résultats d'études précliniques portent à croire que Botox agit en bloquant la transmission des signaux périphériques au système nerveux central, ce qui inhibe la sensibilisation centrale.

10.3 Pharmacocinétique

On croit que seule une faible quantité de la dose thérapeutique de Botox passe dans la circulation générale. On ne s'attend pas à ce que Botox se retrouve 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 ne devraient pas produire d'effets cliniques généraux manifestes dans des régions éloignées, c'est-à-dire une faiblesse musculaire, chez les patients ne présentant aucun autre dysfonctionnement 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 pas de signes ou de symptômes cliniques d'inhibition neuromusculaire attribuables aux effets de la toxine botulinique.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

- Le produit déshydraté sous vide doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C ou au congélateur à une température égale ou inférieure à -5 °C.
- Botox doit être administré au plus tard 24 heures après avoir été retiré du congélateur ou du réfrigérateur et reconstitué dans le flacon.

- Pendant ces 24 heures, la solution de Botox reconstituée dans le flacon doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- La solution reconstituée doit être limpide, incolore et exempte de particules.
- Si l'on dilue de nouveau la solution reconstituée de Botox dans une seringue afin de pratiquer des injections intradétrusoriennes, le médicament doit être utilisé immédiatement.
- Ne pas congeler la solution reconstituée.
- Au moment de l'administration, on doit confirmer l'acceptabilité du produit en vérifiant la date de péremption indiquée sur le flacon et sur l'emballage extérieur.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Tous les flacons, y compris ceux contenant du médicament périmé, et tout matériel qui est entré en contact direct avec le médicament sont des déchets médicaux et doivent être traités comme tels. Dans les cas où une inactivation de la toxine est souhaitée (p. ex. solution renversée), l'application d'une solution d'hypochlorite diluée (à 0,5 % ou à 1 %) qu'on laisse agir pendant 5 minutes est recommandée avant la mise au rebut avec les autres déchets médicaux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : OnabotulinumtoxinA pour injection

Nom chimique : Complexe de neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A

Formule moléculaire : La composition en acides aminés du complexe de neurotoxine (basée sur la moyenne de 3 dosages indépendants) est la suivante :

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

Masse moléculaire : 900 kD

Formule développée : Le complexe de neurotoxine purifié 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 de césure (« nicking »), qui transforme la chaîne polypeptidique simple en polypeptide à double chaîne comprenant une chaîne lourde de 97 kD liée par un pont 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 la césure, comprenait 1 296 acides aminés (1 295 après la césure de l'acide aminé N-terminal Met). Dix acides aminés (résidus), de Leu₄₃₈ - Lys₄₄₇, sont retirés pendant la césure.

La principale étape de la procédure relative à la libération des lots de Botox fait appel à un test biologique sur cellules (bioanalyse cellulaire) qui vise à déterminer l'activité du médicament par rapport à une norme de référence. Ce test est propre au produit Botox d'AbbVie. Une unité Allergan correspond à la dose létale médiane (DL₅₀) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. En raison des caractéristiques particulières de ce test, telles que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés, les unités utilisées pour décrire l'activité biologique de Botox ne peuvent être comparées aux unités utilisées pour décrire celle de toute autre toxine botulinique ou de toute toxine évaluée à l'aide d'un autre test, ni converties en de telles unités. L'activité spécifique de Botox est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines-neurotoxine.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Blépharospasme

L'effet paralysant de l'injection de Botox dans les muscles réduit les contractions excessives et anormales caractéristiques du blépharospasme associé à la dystonie.

Dans une étude, l'injection de toxine botulinique a été évaluée chez 27 patients atteints de blépharospasme essentiel. De ces derniers, 26 avaient déjà été traités par le mésylate de benzotropine, le clonazépam ou le baclofène, sans résultats cliniques satisfaisants. De ces 26 patients, 3 ont ensuite

subi une extirpation chirurgicale, encore une fois sans résultats satisfaisants. Sur les 27 patients, 1 n'avait jamais été traité auparavant.

Des 27 patients, 25 ont obtenu une amélioration dans les 48 heures suivant l'injection de la toxine botulinique. Chez 1 des 2 autres patients, le blépharospasme a été par la suite maîtrisé par une dose plus élevée de toxine botulinique; l'autre a obtenu seulement une légère amélioration et avait toujours un déficit fonctionnel.

Au cours d'une étude à double insu et comparative avec placebo, 12 patients atteints de blépharospasme ont été évalués; 8 patients ont reçu la toxine botulinique et 4, le placebo. Tous les patients qui ont reçu la toxine botulinique ont obtenu une amélioration, comparativement à aucun patient dans le groupe ayant reçu le placebo. Chez les patients traités par la toxine botulinique, le score moyen de dystonie s'est amélioré de 72 %, le score d'auto-évaluation, de 61 %, et le score d'évaluation par vidéo, de 39 %. La durée moyenne des effets du traitement était de 12,5 semaines.

Dans une étude ouverte, 1 684 patients atteints de blépharospasme ont obtenu une amélioration clinique qui a duré en moyenne 12,5 semaines avant de nécessiter un nouveau traitement.

Strabisme

On a émis l'hypothèse voulant que, dans le traitement du strabisme, Botox agirait sur les paires musculaires en induisant un allongement atrophique du muscle qui a reçu l'injection et un raccourcissement correspondant du muscle antagoniste.

Au cours d'une étude ouverte, 677 patients atteints de strabisme ont reçu une ou plusieurs injections de Botox. Lorsqu'on a évalué ces patients 6 mois ou plus après la séance de traitement par injection, on a constaté que l'alignement des yeux s'était amélioré de 10 dioptries prismatiques ou moins chez 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 dans les muscles du cou réduit à la fois les signes objectifs et les symptômes subjectifs de la dystonie cervicale. Ces améliorations comprennent une réduction de l'angle de rotation ou d'inclinaison 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 comparatives rigoureuses, de 40 à 58 % des patients atteints de dystonie cervicale peuvent s'attendre à un important soulagement de leurs symptômes.

Au total, 51 patients atteints de dystonie cervicale idiopathique ont été évalués dans le cadre d'une étude à double insu, à groupes parallèles et comparative avec excipient.

Deux autres études croisées à double insu et comparatives avec excipient ont permis d'évaluer l'efficacité de Botox chez des patients atteints de dystonie cervicale.

Dans une étude à double insu et comparative avec excipient, 51 patients atteints de dystonie cervicale idiopathique ont été évalués. Les patients traités par Botox ont obtenu, en moyenne, une diminution de 8 à 12 degrés de la rotation de la 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 satellite de la carotide ou quadriceps de la tête ou quadrijumeau de la tête ou sterno-cléido-occipito-mastoïdien (sterno-cléido-mastoïdien) et des trapèzes controlatéraux (c.-à-d. des muscles jouant un rôle dans la rotation de la tête). Chez les patients ayant reçu l'excipient, on a observé une diminution moyenne de seulement 0 à 4 degrés (de 0 à 6 %) de la rotation de la tête au repos et aucune variation

de la force ou de la taille des muscles. La différence pour ce qui est de la rotation de la tête entre les 2 groupes de traitement était significative sur le plan statistique. Une amélioration a été signalée chez 42 %, 58 % et 57 % des patients traités par Botox 2, 6 et 12 semaines respectivement après l'injection. Une amélioration a été signalée chez 8 %, 8 % et 17 % des patients ayant reçu l'excipient aux mêmes moments, respectivement.

Au cours d'une étude croisée à double insu et comparative avec excipient, on a observé une diminution significative de la taille du muscle satellite de la carotide ou quadriceps de la tête ou quadrijumeau de la tête ou sterno-cléido-occipito-mastoïdien (sterno-cléido-mastoïdien) controlatéral à la rotation de la tête après l'injection de Botox, comparativement au 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 et comparatives avec 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 par Botox. Dans l'autre étude, les patients traités par 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 ayant reçu le placebo. Dans ces 2 études, l'évaluation globale de la dystonie cervicale a permis d'observer des tendances montrant une amélioration chez les patients traités par Botox, comparativement à ceux ayant reçu l'excipient.

Spasticité focale chez l'adulte

Membres supérieurs

L'efficacité de Botox pour traiter la spasticité des membres supérieurs associée à un accident vasculaire cérébral (AVC) été évaluée dans le cadre de plusieurs études ouvertes et études à double insu.

Au cours d'une étude à double insu et comparative avec placebo d'une durée de 3 mois (étude 1), 126 patients atteints de spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC ont reçu de 200 à 240 unités de Botox dans les muscles fléchisseurs du poignet, des doigts et du pouce.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le tonus des muscles fléchisseurs du poignet mesuré à l'échelle d'Ashworth à la semaine 6. Les paramètres d'évaluation secondaires clés comprenaient l'évaluation globale par le médecin, le tonus des muscles fléchisseurs des doigts et le tonus des muscles fléchisseurs du pouce à la semaine 6. Les résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal et aux paramètres d'évaluation secondaires clés obtenus dans le cadre de l'étude 1 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 24 Résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal de l'efficacité et aux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité à la semaine 6 dans l'étude 1

	Botox 200 à 240 unités (N = 64)	Placebo (N = 62)
Variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle d'Ashworth pour le tonus des muscles fléchisseurs du poignet ^a	-1,7*	-0,5
Valeur moyenne de l'évaluation globale par le médecin de la réponse au traitement ^b	1,8*	0,6
Variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle d'Ashworth pour le tonus des muscles fléchisseurs des doigts ^a	-1,3*	-0,5
Variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle d'Ashworth pour le tonus des muscles fléchisseurs du pouce ^a	-1,66*	-0,48

* Différence significative par rapport au placebo ($p \leq 0,05$)

^a L'échelle d'Ashworth est une échelle à 5 points (0 [aucune augmentation du tonus musculaire], 1, 2, 3 et 4 [membre rigide en flexion ou en extension]) qui mesure la force nécessaire pour mobiliser un membre autour d'une articulation et sur laquelle une diminution du score représente une diminution de la spasticité.

^b L'évaluation globale par le médecin permettait d'évaluer la réponse au traitement relativement aux répercussions de celui-ci sur la vie du patient à l'aide d'une échelle allant de -4 (détérioration très marquée) à +4 (amélioration très marquée).

On a observé une réduction plus importante et cliniquement significative du tonus musculaire, mesuré à l'échelle d'Ashworth de 1 à 12 semaines après le traitement, chez les patients traités par Botox que chez ceux ayant reçu le placebo. L'évaluation globale par le médecin a montré des améliorations parallèles significatives sur le plan statistique. De plus, les patients traités par Botox ont obtenu une réduction significative d'une certaine invalidité prédéterminée et ciblée associée à la spasticité des membres supérieurs de 4 à 12 semaines après le traitement.

Dans le cadre d'études à double insu et comparatives avec placebo d'une durée de 3 ou de 4 mois évaluant différentes doses (études 2 et 3) chez un total de 130 patients présentant une spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC, les patients ont reçu une dose totale maximale de 300 ou de 360 unités de Botox.

Une amélioration du tonus musculaire des muscles fléchisseurs du poignet, du coude et des doigts a été observée à la dose la plus élevée à différents moments dans chaque étude. L'évaluation globale par le médecin a également montré que le médicament procurait à différents moments un bienfait significatif à des doses variant de 75 à 360 unités.

L'efficacité et l'innocuité de Botox pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte ont été plus amplement évaluées dans le cadre de 3 études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo (études 4, 5 et 6).

L'étude 4 était une étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo d'une durée de 12 semaines menée chez 124 patients adultes ayant subi un AVC et atteints de spasticité des membres supérieurs qui ont reçu soit Botox à 400 unités (240 unités dans les muscles fléchisseurs du poignet, des doigts et du pouce, et 160 unités dans les muscles fléchisseurs du coude; n = 61), soit Botox à 240 unités (dans les muscles fléchisseurs du poignet, des doigts et du pouce, et un placebo dans

les muscles fléchisseurs du coude; n = 63). Voir le tableau ci-dessous. Le recours à l'électromyographie, à la neurostimulation ou à l'échographie était recommandé pour bien isoler les muscles devant recevoir l'injection. Les patients ont été suivis pendant 12 semaines, puis sont passés à la phase ouverte durant laquelle ils pouvaient recevoir jusqu'à 3 traitements additionnels par Botox administré à raison de 400 unités réparties entre les muscles fléchisseurs du poignet, des doigts, du pouce et du coude, les muscles pronateurs de l'avant-bras, et les muscles rotateurs internes / adducteurs de l'épaule, à intervalles de 12 semaines.

Tableau 25 Doses et points d'injection de Botox dans l'étude 4

Articulation	Muscles	Botox à 400 unités Dose (unités)	Botox à 240 unités / Placebo Dose (unités)
Coude	Long fléchisseur de l'avant-bras (biceps brachial)	70	Placebo
	Brachial antérieur (brachial)	45	
	Huméro-stylo-radial ou long supinateur (brachio-radial)	45	
Poignet	Grand palmaire (fléchisseur radial du carpe)	50	50
	Cubital antérieur (fléchisseur ulnaire du carpe)	50	50
Doigts	Fléchisseur commun profond des doigts (fléchisseur profond des doigts)	50	50
	Fléchisseur commun superficiel des doigts (fléchisseur superficiel des doigts)	50	50
Pouce	Long fléchisseur propre du pouce (long fléchisseur du pouce)	20	20
	Adducteur du pouce	20	20

Les principaux résultats relatifs à l'efficacité issus de l'étude 4 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 26 Résultats relatifs à l'efficacité au niveau des muscles fléchisseurs du coude à la semaine 6 dans l'étude 4

	Botox à 400 unités (160 unités dans les muscles du coude) (N = 61)	Botox à 240 unités (placebo dans les muscles du coude) (N = 63)
Taux de réponse fondé sur le score à l'échelle MAS pour les muscles fléchisseurs du coude^a	68,9 %*	50,8 %
Variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS pour le tonus des muscles fléchisseurs du coude^b	-1,09**	-0,71
Score CGI moyen selon le médecin^c	1,5	1,4
Taux de réponse fondé sur le score CGI selon le médecin^d	82,0 %	79,4 %
Score CGI moyen selon le patient^c	1,2	1,3

* Différence par rapport au groupe ayant reçu la dose de 240 unités = 18,1 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,1 à 35,0.

** Valeur *p* nominale < 0,05

^a Proportion de patients présentant une amélioration ≥ 1 grade du score à l'échelle MAS.

^b L'échelle MAS est une échelle à 6 points (0 [aucune augmentation du tonus musculaire], 1, 1+, 2, 3, et 4 [membre rigide en flexion ou en extension]) qui mesure la force nécessaire pour mobiliser un membre autour d'une articulation et sur laquelle une diminution du score représente une diminution de la spasticité.

^c Le score CGI permet d'évaluer l'amélioration globale à l'aide d'une échelle allant de -4 (détérioration très marquée) à +4 (amélioration très marquée).

^d Proportion de patients présentant un score CGI $\geq +1$.

CGI : *Clinical Global Impression* (impression clinique globale); MAS : *Modified Ashworth Scale* (échelle d'Ashworth modifiée).

Au total, 53 patients adultes ayant subi un AVC et atteints de spasticité des membres supérieurs ont été inscrits à l'étude 5. Les patients ont reçu un traitement unique à dose fixe répartie entre des muscles prédéfinis du coude et de l'épaule d'un seul membre : Botox à 300 unités (150 unités dans les muscles du coude) ou un placebo. Voir le tableau ci-dessous. Le recours à l'électromyographie, à la neurostimulation ou à l'échographie était recommandé pour bien isoler les muscles devant recevoir l'injection. La durée du suivi était de 12 à 16 semaines.

Tableau 27 Doses et points d'injection de Botox dans l'étude 5

Articulation	Muscle obligatoire	Botox à 300 unités
Coude	Long fléchisseur de l'avant-bras (biceps brachial)	60 unités
	Brachial antérieur (brachial)	30 unités
	Huméro-stylo-radial ou long supinateur (brachio-radial)	45 unités

Articulation	Muscle obligatoire	Botox à 300 unités
	Pronateur oblique ou grand pronateur (rond pronateur)	15 unités
Total – coude		150 unités

Les principaux résultats relatifs à l'efficacité issus de l'étude 5 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28 Résultats relatifs à l'efficacité au niveau du coude à la semaine 6 dans l'étude 5

	Botox à 300 unités (N = 18)	Placebo (N = 18)
Variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS pour le tonus des muscles fléchisseurs du coude	-1,47	-0,74
Taux de réponse fondé sur le score à l'échelle MAS pour les muscles fléchisseurs du coude ^a	72,2 %	47,1 %

* Différence significative par rapport au placebo ($p \leq 0,05$)

^a Proportion de patients présentant une amélioration ≥ 1 grade du score à l'échelle MAS.

MAS : *Modified Ashworth Scale* (échelle d'Ashworth modifiée).

Dans 4 études (études 1, 4, 5 et 6) menées chez des patients adultes atteints de spasticité des membres supérieurs, des anticorps neutralisants sont apparus chez 2 patients sur les 406 (0,49 %) traités par Botox. Un de ces patients n'a obtenu aucune réponse clinique après chacun des cycles de traitement. L'autre patient a présenté une réponse clinique variable tant avant qu'après la séroconversion.

Membres inférieurs

L'efficacité et l'innocuité de Botox pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs ont été évaluées dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo. Cette étude a été menée chez 468 patients qui avaient subi un AVC au moins 3 mois plus tôt (233 patients traités par Botox et 235 ayant reçu le placebo) et qui présentaient une spasticité des muscles de la cheville (score d'au moins 3 à l'échelle MAS pour les muscles de la cheville). Une dose de 300 à 400 unités de Botox ou le placebo a été injecté par voie intramusculaire dans les muscles obligatoires dans le cadre de l'étude, soit les muscles jumeaux (muscle gastrocnémien), le muscle soléaire et le muscle jambier postérieur (muscle tibial postérieur), et dans les muscles facultatifs, dont le muscle long fléchisseur propre du gros orteil (muscle long fléchisseur de l'hallux), le muscle long fléchisseur commun des orteils (muscle long fléchisseur des orteils), le muscle court fléchisseur plantaire (muscle court fléchisseur des orteils), le muscle extenseur propre du gros orteil (muscle long extenseur de l'hallux) et le muscle droit fémoral. Le recours au guidage électromyographique, à la neurostimulation ou à l'échographie a été nécessaire pour bien isoler les muscles devant recevoir l'injection. Les patients ont été suivis pendant 12 semaines.

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

L'efficacité et l'innocuité de Botox pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'adulte ont été évaluées dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité et le paramètre d'évaluation de l'efficacité secondaire clé de cette étude sont présentés ci-dessous.

Tableau 29 – Valeurs associées au paramètre d'évaluation principal de l'efficacité et au paramètre d'évaluation secondaire clé de l'efficacité

	Botox 300 à 400 unités (ITT) (N = 233)	Placebo (N = 235)	Valeur $p^{1, 2}$ Différence IC à 95 %
Variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS pour les muscles fléchisseurs plantaires de la cheville, estimée par la méthode des moindres carrés Moyenne des semaines 4 et 6	-0,81	-0,61	0,010 -0,2 (-0,356, -0,050)
Score moyen à l'échelle d'impression clinique globale (CGI) selon le chercheur, estimée par la méthode des moindres carrés Moyenne des semaines 4 et 6	0,86	0,65	0,012 0,22 (0,048, 0,383)
<p>¹ Les valeurs p et les IC à 95 % pour les comparaisons entre les groupes ont été obtenus à partir d'un modèle d'analyse de covariance comprenant le traitement et l'établissement comme facteurs, et le score à l'échelle MAS-B pour les muscles de la cheville et le groupe de muscles recevant l'injection comme covariables. Les différences estimées étaient fondées sur les moyennes estimées par la méthode des moindres carrés.</p> <p>² Une méthode séquentielle hiérarchique (aussi appelée procédure de tests hiérarchisés [« gatekeeping »]) a été utilisée pour limiter le taux d'erreurs de type 1 dans le cas des paramètres d'évaluation secondaires multiples. Le premier paramètre d'évaluation secondaire (le score CGI) ne pouvait être significatif que si le paramètre d'évaluation principal (le score à l'échelle MAS-B) était significatif.</p> <p>IC : intervalle de confiance ; ITT : intention de traiter; MAS : <i>Modified Ashworth Scale</i> (échelle d'Ashworth modifiée; MAS-B : <i>Modified Ashworth Scale – Bohannon</i> (échelle d'Ashworth modifiée par Bohannon).</p>			

Spasticité focale chez l'enfant

Membres supérieurs

L'efficacité et l'innocuité de Botox pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les enfants âgés de 2 ans ou plus ont été évaluées dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à

double insu, comparative avec placebo et à groupes parallèles d'une durée de 12 semaines (étude NCT01603602).

Cette étude a été réalisée chez 234 enfants qui présentaient une spasticité des membres supérieurs attribuable à une paralysie cérébrale ou à un AVC, et dont le score initial à l'échelle MAS était d'au moins 2 pour le principal groupe de muscles (fléchisseurs du coude ou fléchisseurs du poignet) dans 3 groupes de traitement (77 patients dans le groupe traité par Botox à 6 unités/kg, 78 dans le groupe traité par Botox à 3 unités/kg et 79 dans le groupe ayant reçu le placebo). Les patients ont reçu par injection une dose totale de 3 unités/kg (maximum de 100 unités) ou de 6 unités/kg (maximum de 200 unités) ou le placebo à un volume équivalent dans les muscles du coude ou du poignet et des doigts, puis ils ont été suivis pendant 12 semaines. Tous les patients ont également participé à des séances d'ergothérapie standardisées hebdomadaires de la semaine -2 à la semaine 11. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité primaire était la variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS pour le principal groupe de muscles aux semaines 4 et 6. Le paramètre d'évaluation de l'efficacité secondaire clé était le score moyen obtenu sur l'échelle CGI aux semaines 4 et 6.

Les patients admissibles avaient la possibilité de participer à une étude de prolongation ouverte dans laquelle ils ont reçu jusqu'à 5 traitements à des doses allant jusqu'à 10 unités/kg (maximum de 340 unités), si plus d'un membre était traité.

Comparativement au groupe placebo, une amélioration statistiquement significative pour ce qui est du principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, soit la variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS aux semaines 4 et 6, a été observée dans les groupes traités par Botox (Tableau 30³⁰).

Tableau 30 – Résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal de l'efficacité et au paramètre d'évaluation secondaire clé de l'efficacité

	Botox à 3 unités/kg + ET (N = 78)	Botox à 6 unités/kg + ET (N = 77)	Placebo + ET (N = 79)
Variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS pour le principal groupe de muscles (coude ou poignet)¹			
Moyenne des semaines 4 et 6	-1,92*	-1,87*	-1,21
Valeur p^2	< 0,001	< 0,001	
Différence	-0,71	-0,66	
IC à 95 %	-0,992, -0,426	-0,938, -0,379	
Score moyen à l'échelle CGI³			
Moyenne des semaines 4 et 6	1,88	1,87	1,66
Valeur p^2	0,147	0,155	
Différence	0,22	0,21	
IC à 95 %	-0,079, 0,523	-0,082, 0,511	
CGI = <i>Clinical Global Impression</i> (impression clinique globale)			
* Différence significative par rapport au placebo ($p < 0,05$)			

	Botox à 3 unités/kg + ET (N = 78)	Botox à 6 unités/kg + ET (N = 77)	Placebo + ET (N = 79)
--	--	--	----------------------------------

¹ L'échelle MAS est une échelle à 6 points (0 [aucune augmentation du tonus musculaire], 1, 1+, 2, 3, et 4 [membre rigide en flexion ou en extension]) qui mesure la force nécessaire pour mobiliser un membre autour d'une articulation et sur laquelle une diminution du score représente une diminution de la spasticité.

² Les valeurs *p* et les IC à 95 % pour les comparaisons entre les groupes ont été obtenus au moyen d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) comprenant le score initial à l'échelle MAS-B comme covariable, ainsi que les facteurs suivants : groupe d'âge, principal groupe de muscles, groupe de traitement, visite, interaction traitement-visite, centre où se déroulait l'étude et exposition antérieure à la toxine botulinique. Les différences estimées sont fondées sur les moyennes estimées par la méthode des moindres carrés. Une méthode séquentielle hiérarchique (« gatekeeping ») a été utilisée pour limiter le taux d'erreurs de type 1 dans le cas du paramètre d'évaluation principal; le test a été effectué contre placebo, d'abord pour la dose de 6 unités/kg et ensuite pour la dose de 3 unités/kg.

³ Le score CGI permettait d'évaluer la réponse au traitement relativement aux répercussions de celui-ci sur la vie du patient à l'aide d'une échelle à 9 points allant de -4 (détérioration très marquée) à +4 (amélioration très marquée).

ET : Séances d'ergothérapie hebdomadaires de la semaine -2 à la semaine 11.

Figure 5 : Score à l'échelle d'Ashworth modifiée dans l'étude 191622-101 (spasticité des membres supérieurs chez l'enfant) – variation moyenne par rapport au départ, par visite

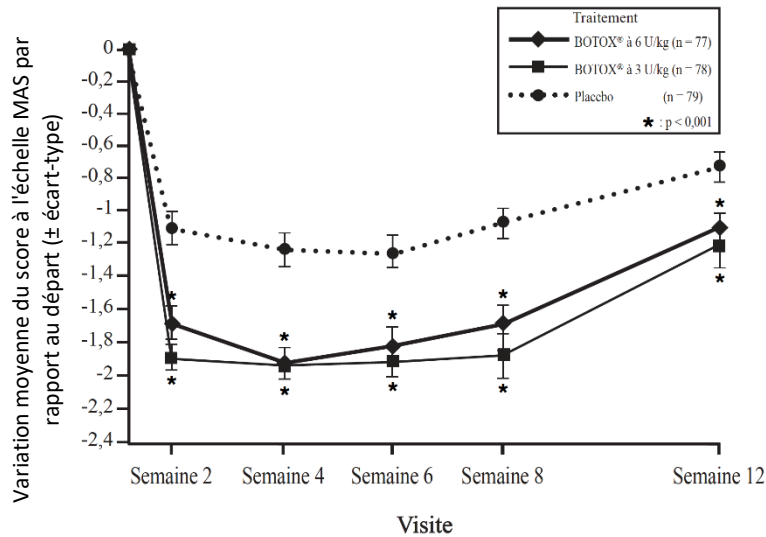
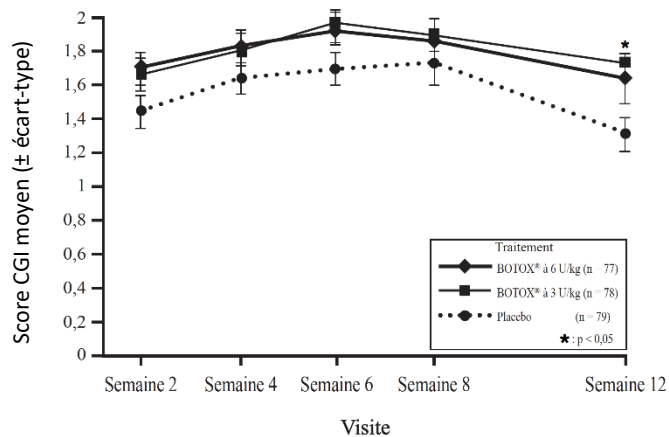


Figure 6 : Évaluation globale du changement général (score CGI) dans l'étude 191622-101 (spasticité des membres supérieurs chez l'enfant) – scores moyens par visite



Membres inférieurs

L'efficacité et l'innocuité de Botox pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez les enfants âgés de 2 ans ou plus ont été évaluées dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo et à groupes parallèles d'une durée de 12 semaines (étude NCT01603628).

Cette étude a été réalisée chez 384 enfants qui présentaient une spasticité des membres inférieurs attribuable à une paralysie cérébrale, et dont le score initial à l'échelle MAS était d'au moins 2 pour les muscles fléchisseurs plantaires de la cheville du membre étudié dans 3 groupes de traitement (128 patients dans le groupe traité par Botox à 8 unités/kg, 126 dans le groupe traité par Botox à 4 unités/kg et 128 dans le groupe ayant reçu le placebo). Les patients ont reçu par injection intramusculaire une dose totale de 4 unités/kg (maximum de 150 unités) ou de 8 unités/kg (maximum

de 300 unités) ou le placebo à un volume équivalent dans les muscles jumeaux (muscle gastrocnémien), le muscle soléaire et le muscle jambier postérieur (muscle tibial postérieur) du membre étudié, puis ils ont été suivis pendant 12 semaines. Tous les patients ont également participé à des séances de physiothérapie standardisées hebdomadaires de la semaine -2 à la semaine 11. Le paramètre d'évaluation principal était la variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS pour les muscles de la cheville aux semaines 4 et 6. Le paramètre d'évaluation secondaire clé était le score CGI moyen aux semaines 4 et 6.

Les patients admissibles avaient la possibilité de participer à une étude de prolongation ouverte dans laquelle ils ont reçu jusqu'à 5 traitements à des doses allant jusqu'à 10 unités/kg (maximum de 340 unités), si plus d'un membre était traité.

Comparativement au groupe placebo, une amélioration statistiquement significative pour ce qui est du principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, soit la variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS aux semaines 4 et 6, a été observée dans les groupes traités par Botox (Tableau 3131).

Tableau 31 – Résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal et au paramètre d'évaluation secondaire clé de l'efficacité

	Botox à 4 unités/kg + PT (N = 125)	Botox à 8 unités/kg + PT (N = 127)	Placebo + PT (N = 129)
Variation moyenne par rapport au départ du score à l'échelle MAS pour les muscles fléchisseurs plantaires¹			
Moyenne des semaines 4 et 6	-1,01*	-1,06*	-0,80
Valeur p^2	0,033	0,010	
Différence	-0,21	-0,26	
IC à 95 %	-0,405, -0,018	-0,453, -0,063	
Score CGI moyen³			
Moyenne des semaines 4 et 6	1,49	1,65*	1,36
Valeur p^2	0,299	0,023	
Différence	0,13	0,29	
IC à 95 %	-0,115, 0,374	0,040, 0,532	

	Botox à 4 unités/kg + PT (N = 125)	Botox à 8 unités/kg + PT (N = 127)	Placebo + PT (N = 129)
--	---	---	-----------------------------------

* Différence significative par rapport au placebo ($p < 0,05$)

¹ L'échelle MAS est une échelle à 6 points (0 [aucune augmentation du tonus musculaire], 1, 1+, 2, 3, et 4 [membre rigide en flexion ou en extension]) qui mesure la force nécessaire pour mobiliser un membre autour d'une articulation et sur laquelle une diminution du score représente une diminution de la spasticité.

² Les valeurs p et les IC à 95 % pour les comparaisons entre les groupes ont été obtenus au moyen d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) comprenant le score initial à l'échelle MAS-B pour les muscles de la cheville avec genou en extension comme covariable, ainsi que les facteurs suivants : groupe d'âge, groupe de traitement, visite, interaction traitement-visite, centre où se déroulait l'étude et exposition antérieure à la toxine botulinique. Les différences estimées sont fondées sur les moyennes estimées par la méthode des moindres carrés. Une méthode séquentielle hiérarchique (« gatekeeping ») a été utilisée pour limiter le taux d'erreurs de type 1 dans le cas du paramètre d'évaluation principal; le test a été effectué contre placebo, d'abord pour la dose de 8 unités/kg et ensuite pour la dose de 4 unités/kg.

³ Le score CGI permettait d'évaluer la réponse au traitement relativement aux répercussions de celui-ci sur la vie du patient à l'aide d'une échelle à 9 points allant de -4 (détérioration très marquée) à +4 (amélioration très marquée).

PT : Séances de physiothérapie hebdomadaires de la semaine -2 à la semaine 11.

Figure 7 : Score à l'échelle d'Ashworth modifiée pour les muscles de la cheville dans l'étude 191622-111 (spasticité des membres inférieurs chez l'enfant) – variation moyenne par rapport au départ, par visite

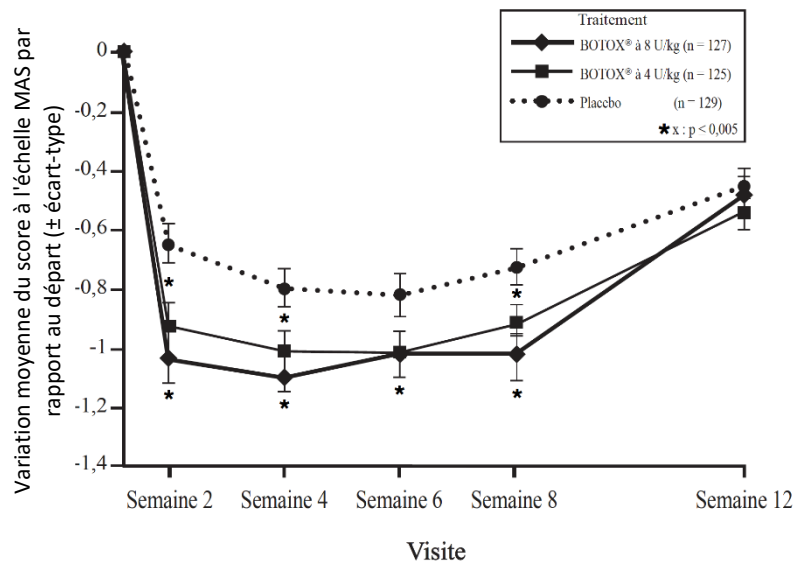
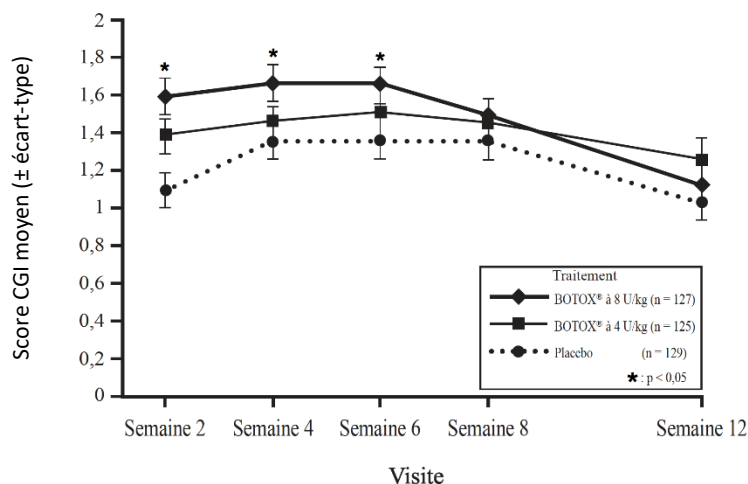


Figure 8 : Évaluation globale du changement général (score CGI) dans l'étude 191622-111 (spasticité des membres inférieurs chez l'enfant) – scores moyens par visite



Chez les enfants atteints de spasticité des membres inférieurs dont les prélèvements sanguins ont été analysés dans le cadre d'une étude de phase III et de l'étude de prolongation ouverte, 2 patients sur 264 (0,8 %) traités par Botox pendant un maximum de 5 cycles de traitement ont présenté des anticorps neutralisants. Ces 2 patients ont continué à ressentir des bienfaits cliniques à la suite de traitements ultérieurs par Botox.

Hyperhidrose axillaire primaire

Lorsqu'il est administré par injection intradermique, Botox produit une dénervation chimique temporaire des glandes sudoripares, ce qui cause une diminution localisée de la transpiration. L'efficacité et l'innocuité de Botox dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire primaire ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo.

Au cours de l'étude, 320 adultes atteints d'hyperhidrose axillaire primaire bilatérale ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 50 unités de Botox (n = 242) ou le placebo (n = 78). La réponse au traitement était définie comme une diminution, par rapport au début, d'au moins 50 % de la transpiration axillaire mesurée par évaluation gravimétrique à 4 semaines.

Au cours d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo, à la semaine 4 suivant l'injection, le pourcentage de répondeurs était de 91 % (219/242) dans le groupe traité par Botox et de 36 % (28/78) dans le groupe ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). La différence entre le pourcentage de répondeurs dans le groupe traité par Botox et dans celui ayant reçu un placebo était de 55 % (IC à 95 % = 43,3, 65,9).

Migraine chronique

Botox a été évalué dans 2 études multicentriques internationales d'une durée de 56 semaines. Elles comprenaient une phase à double insu de 24 semaines comportant 2 cycles d'injection où Botox était comparé à un placebo, suivie d'une phase ouverte de 32 semaines comportant 3 cycles d'injection. Les 2 études cliniques de phase III ont été menées chez 1 384 adultes atteints de migraine chronique qui

n'avaient jamais reçu ou ne recevaient pas en même temps un traitement prophylactique de la céphalée et qui avaient présenté pendant une phase initiale de 28 jours des maux de tête pendant au moins 15 jours, dont 50 % étaient des jours de migraine ou de migraine probable, et au moins 4 épisodes de céphalée. Ces patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit le placebo, soit 155 à 195 unités de Botox en injections pratiquées toutes les 12 semaines, pour un maximum de 5 cycles d'injection. Les patients étaient autorisés à prendre des médicaments pour le traitement de courte durée de la céphalée (65,5 % des patients ont pris ces médicaments de façon excessive pendant la phase initiale). Le nombre (pourcentage) de patients ayant reçu Botox dans 31 et 39 points d'injection à la semaine 12 étaient de 345/627 (55,0 %) et de 44/627 (7,0 %), respectivement.

Les résultats de 2 études multicentriques, à double insu et comparative avec placebo sont présentés ci-dessous (Tableau 3232 et Tableau 3333).

Tableau 32 – Étude 1 de phase III* : Variation moyenne par rapport aux données initiales calculée selon la méthode des moindres carrés, différences entre les groupes et intervalles de confiance à 99 % en ce qui concerne les valeurs liées aux paramètres d'évaluation de l'efficacité principal et secondaires au principal moment de l'évaluation à la semaine 24

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

* Étude 191622-079 d'AbbVie

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

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

^c Les valeurs manquantes ont été estimées selon une méthode modifiée de remplacement par la dernière observation disponible dans laquelle le dernier score disponible obtenu par le patient multiplié par le taux de variation des scores non manquants obtenus par tous les autres patients s'appliquait de façon itérative au cours de périodes successives.

^d Paramètre d'évaluation principal.

Tableau 33 – Étude 2 de phase III* : Variation moyenne par rapport aux données initiales calculée selon la méthode des moindres carrés, différences entre les groupes et intervalles de confiance à 95 % en ce qui concerne les variables liées aux paramètres d'évaluation de l'efficacité principal et secondaires au principal moment de l'évaluation à la semaine 24

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

* Étude 191622-080 d'AbbVie

^a Pour limiter le taux d'erreurs de type 1 dans le cas des paramètres d'évaluation secondaires multiples, une méthode séquentielle hiérarchique (« gatekeeping ») a été utilisée pour les 5 paramètres à la visite principale (semaine 24). Chaque valeur pour un paramètre secondaire ne pouvait être significative que si la valeur pour le paramètre principal et pour chaque paramètre secondaire qui se classait avant elle était significative sur le plan statistique.

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

^c Les valeurs manquantes ont été estimées selon une méthode modifiée de remplacement par la dernière observation disponible dans laquelle le dernier score disponible obtenu par le patient multiplié par le taux de variation des scores non manquants obtenus par tous les autres patients s'appliquait de façon itérative au cours de périodes successives.

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

^e Paramètre d'évaluation principal.

Dans l'étude 1, au principal moment de l'évaluation à la semaine 24, la variation moyenne du nombre cumulatif total d'heures de céphalée pendant les jours de céphalée par rapport au début de l'étude était de -106,7 heures dans le groupe traité par Botox et de -70,4 heures dans le groupe placebo. Au même moment, la variation moyenne du résultat total obtenu au questionnaire sur l'impact des maux de tête (*Headache Impact Test-6* ou HIT-6) par rapport au début de l'étude était de -4,7 dans le groupe Botox et de -2,4 dans le groupe placebo en ce qui concerne l'étude 1 et de -4,9 dans le groupe Botox et de -2,4 dans le groupe placebo en ce qui concerne l'étude 2.

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

Dans les études cliniques, Botox pour le traitement de la migraine chronique n'a pas été évalué au-delà de 5 cycles d'injection.

Hyperactivité neurogène du détroisor associée à une affection neurologique

Deux études cliniques de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo ont été menées chez des patients atteints d'incontinence urinaire causée par une hyperactivité neurogène du détroisor chez qui la miction était spontanée ou qui utilisaient une sonde vésicale. En tout, 691 patients présentant une lésion médullaire ou atteints de sclérose en plaques dont l'incontinence n'était pas prise en charge de façon satisfaisante par au moins 1 agent anticholinergique ont participé aux études. Ces patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir 200 unités de Botox (n = 227), 300 unités de Botox (n = 223) ou le placebo (n = 241).

Au total, 397 patients ont été évalués dans le cadre d'une étude de prolongation à long terme.

Dans les 2 études de phase III, une amélioration significative de la valeur associée au paramètre d'évaluation de l'efficacité principal, soit la variation de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence par rapport au début de l'étude, a été observée chez les patients traités par Botox (à raison de 200 unités et de 300 unités), comparativement aux patients ayant reçu le placebo, au moment de l'évaluation du paramètre d'efficacité principal à la semaine 6. Une amélioration significative des paramètres urodynamiques a été observée, y compris une augmentation de la capacité cystométrique maximale et une diminution de la pression détroisoriennne maximale pendant la première contraction involontaire du détroisor. Les valeurs associées à ces paramètres d'évaluation principal et secondaires sont présentées dans le Tableau 34³⁴ et le Tableau 35³⁵, ainsi que dans la Figure 9 et la Figure 10.

Il n'a pas été démontré que Botox administré à 300 unités procurait des bienfaits additionnels par rapport à Botox administré à 200 unités.

Tableau 34 – Valeurs associées aux paramètres d'évaluation principal et secondaires au début de l'étude et variation des valeurs par rapport au début de l'étude dans l'étude 1 (population en ITT avec imputation des valeurs manquantes selon la méthode de remplacement par la dernière observation disponible)

	Botox à 200 U (N = 135)	Placebo (N = 149)	Différence entre les traitements*	Valeur p
Fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire*				
N	135	149		
Moyenne au début de l'étude	32,3	28,3		
Variation moyenne à la semaine 2	-15,3	-10,0	-5,3	
Variation moyenne à la semaine 6^a	-19,9	-10,6	-9,3	p < 0,001
			(-13,2, -5,4)	
Variation moyenne à la semaine 12	-19,8	-8,8	- 11,0	

	Botox à 200 U (N = 135)	Placebo (N = 149)	Différence entre les traitements*	Valeur p
Capacité cystométrique maximale (mL)				
N	123	129		
Moyenne au début de l'étude	253,8	259,1		
Variation moyenne à la semaine 6^b	+135,9	+12,1	123,9 (89,1, 158,7)	p < 0,001
Pression détrusorienne maximale pendant la première contraction involontaire du détrusor (cm H₂O)				
N	41	103		
Moyenne au début de l'étude	63,1	57,4		
Variation moyenne à la semaine 6^b	-28,1	-3,7	-24,4	
* Les variations moyennes, les différences entre les traitements et les valeurs p sont fondées sur une analyse selon la méthode du remplacement par la dernière observation disponible effectuée à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance dont la covariable était le paramètre d'évaluation hebdomadaire établi au début de l'étude et les facteurs étaient le groupe de traitement, l'étiologie au moment de l'admission à l'étude (lésion médullaire ou sclérose en plaques), le traitement anticholinergique concomitant au moment de la sélection et le chercheur.				
^a Paramètre d'évaluation principal.				
^b Paramètres d'évaluation secondaires clés.				

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

Tableau 35 – Valeurs associées aux paramètres d'évaluation principal et secondaires au début de l'étude et variation des valeurs par rapport au début de l'étude dans l'étude 2 (population en ITT avec imputation des valeurs manquantes selon la méthode du remplacement par la dernière observation disponible)

	Botox à 200 unités (N = 92)	Placebo (N = 92)	Différence entre les traitements*	Valeur p
Fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire*				
N	92	92		
Moyenne au début de l'étude	32,5	36,7		
Variation moyenne à la semaine 2	-18,1	-7,9	-10,3	
Variation moyenne à la semaine 6^a	-19,8	-10,8	-9,0 (-14,8, -3,3)	p = 0,002
Variation moyenne à la semaine 12	-19,6	-10,7	-8,9	
Capacité cystométrique maximale (mL)				
N	88	85		
Moyenne au début de l'étude	239,6	253,8		

	Botox à 200 unités (N = 92)	Placebo (N = 92)	Différence entre les traitements*	Valeur p
Variation moyenne à la semaine 6 ^b	+150,8	+2,8	148,0 (101,8, 194,3)	p < 0,001
Pression détrusorienne maximale pendant la première contraction involontaire du détrusor (cm H₂O)				
N	29	68		
Moyenne au début de l'étude	65,6	43,7		
Variation moyenne à la semaine 6^b	-28,7	+2,1	-30,7	

* Les variations moyennes, les différences entre les traitements et les valeurs p sont fondées sur une analyse selon la méthode du remplacement par la dernière observation disponible effectuée à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance dont la covariable était le paramètre d'évaluation hebdomadaire établi au début de l'étude, et les facteurs étaient le groupe de traitement, l'étiologie au moment de l'admission à l'étude (lésion médullaire ou sclérose en plaques), le traitement anticholinergique concomitant au moment de la sélection et le chercheur.

^a Paramètre d'évaluation principal.
^b Paramètres d'évaluation secondaires clés.

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

Figure 9 : Variation moyenne de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans l'étude 1

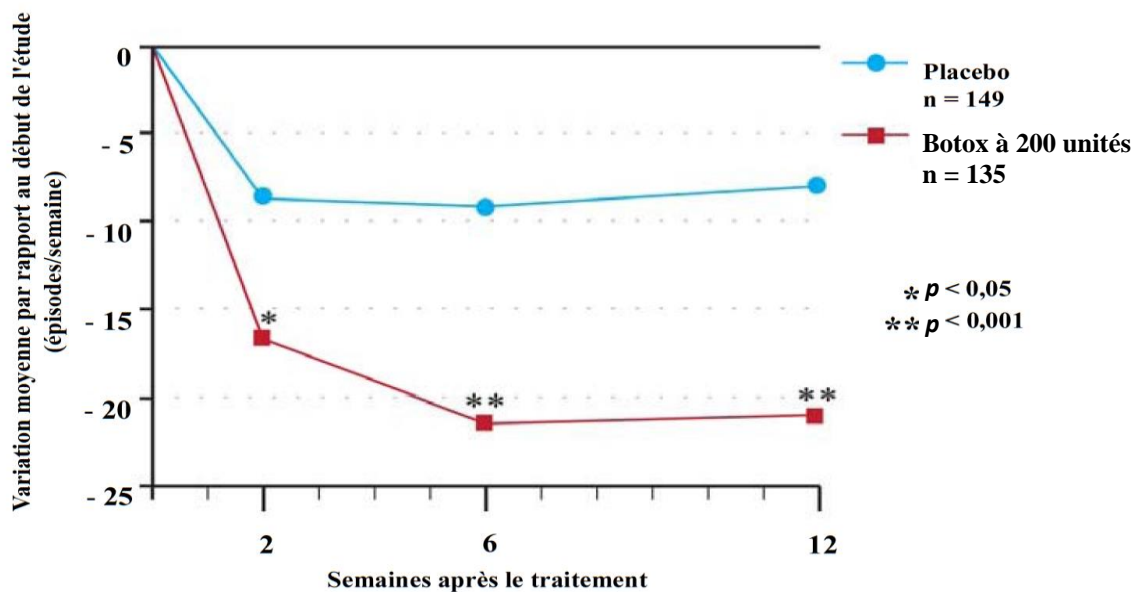
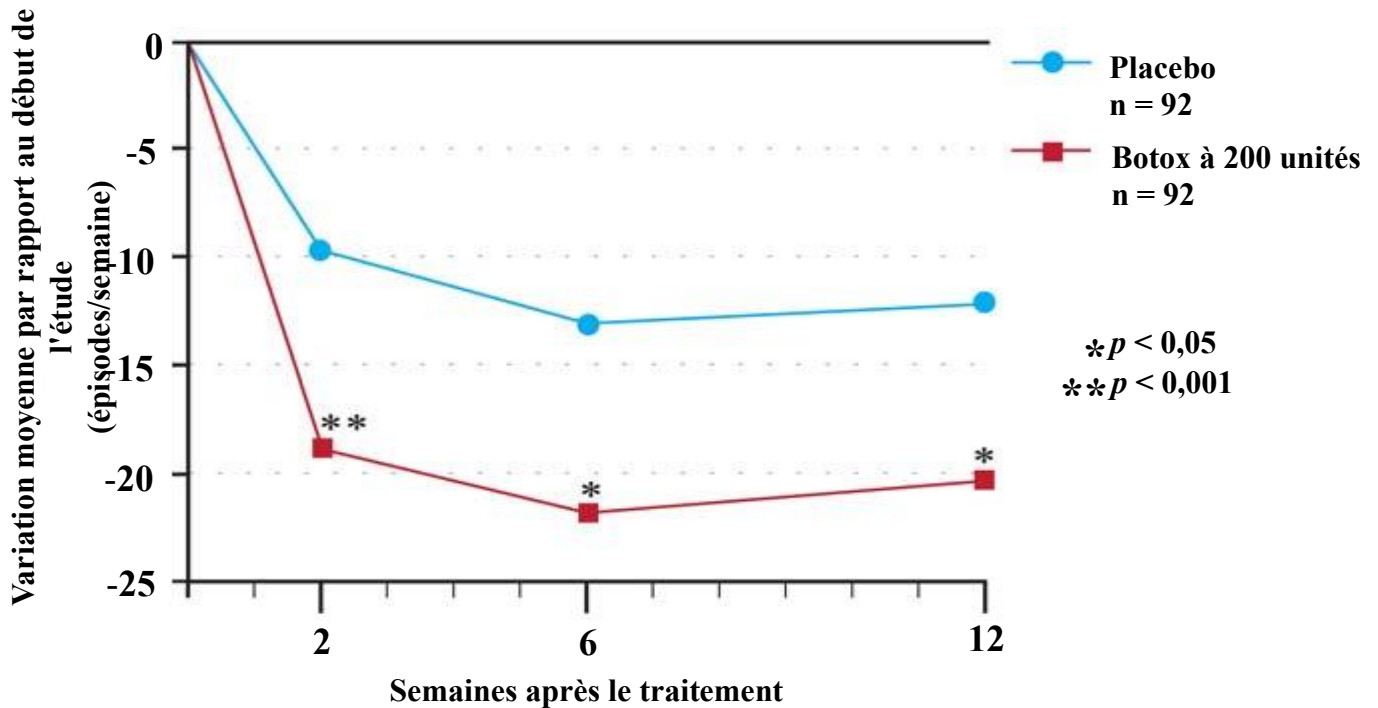


Figure 10 : Variation moyenne de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans l'étude 2



Dans les 2 études pivots, la durée médiane de la réponse, calculée selon les demandes d'une nouvelle séance de traitement par les patients, était de 256 à 295 jours (de 36 à 42 semaines) dans le groupe ayant reçu la dose de 200 unités, comparativement à 92 jours (13 semaines) dans le groupe ayant reçu le placebo. Les critères pour procéder à une nouvelle séance de traitement étaient les suivants : une demande du patient, une période d'au moins 12 semaines écoulée depuis la séance de traitement précédente et une diminution de moins de 50 % (étude 1) ou de moins de 30 % (étude 2) de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude. La durée médiane de la réponse chez les patients qui ont poursuivi le traitement pendant l'étude de prolongation ouverte et qui ont été traités uniquement par Botox à 200 unités (N = 174) a été de 253 jours (environ 36 semaines).

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

Dans les études pivots, aucun des 475 patients atteints d'hyperactivité neurogène du détrusor dont les prélèvements sanguins ont été analysés ne présentait d'anticorps neutralisants. Chez les patients dont les prélèvements sanguins ont été analysés dans le cadre du programme de développement du médicament (qui comprenait l'étude de prolongation ouverte), des anticorps neutralisants sont apparus chez 3 patients sur 300 (1,0 %) traités uniquement par Botox à 200 unités et chez 5 patients sur 258 (1,9 %) ayant reçu au moins une dose de 300 unités. Le médicament a continué de procurer un bienfait clinique à 4 de ces 8 patients.

Étude menée dans le cadre d'un engagement après l'homologation

Une étude à double insu et comparative avec placebo a été menée après l'homologation chez des patients atteints de sclérose en plaques qui présentaient une incontinence urinaire causée par une

hyperactivité neurogène du détrusor, dont le traitement par au moins 1 agent anticholinergique ne s'est pas révélé satisfaisant et qui n'avaient pas recours au cathétérisme vésical au début de l'étude. Ces patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Botox à 100 unités (n = 66) ou le placebo (n = 78).

Une amélioration significative des valeurs associées au principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, à savoir la variation de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence par rapport au début de l'étude, a été observée avec Botox (à 100 unités), comparativement au placebo, au principal moment de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 6.

Tableau 36 – Valeurs associées au paramètre d'évaluation primaire (fréquence quotidienne moyenne des épisodes d'incontinence urinaire) au début de l'étude et variation moyenne de valeurs par rapport au début de l'étude, et variation moyenne des valeurs associées aux paramètres d'évaluation secondaires par rapport au début de l'étude (population en ITT avec imputation des valeurs manquantes selon la méthode du remplacement par la dernière observation disponible)

	Botox à 100 unités (N = 66)	Placebo (N = 78)	Valeur <i>p</i> Différence des moyennes estimées par la méthode des moindres carrés IC à 95 %
Fréquence quotidienne moyenne des épisodes d'incontinence urinaire			
Moyenne (début de l'étude)	4,18	4,32	
Moyenne (semaine 6)	-3,34	-1,10	<i>p</i> < 0,001
Moyenne estimée par la méthode des moindres carrés (semaine 6)	-3,39	-1,07	-2,32
			(-2,97, -1,66)
Capacité cystométrique maximale (mL)	N = 62	N = 72	
Moyenne (semaine 6)	+127,2	-1,8	
Min., max. (semaine 6)	-139, +449	-239, +221	
Pression détrusorienne maximale pendant la première contraction involontaire du détrusor (cm H ₂ O)	N = 25	N = 51	
Moyenne (semaine 6)	-19,6	+3,7	
Min., max. (semaine 6)	-170, +27	-85, +87	
* Les moyennes estimées par la méthode des moindres carrés, la différence des moyennes estimées par la méthode des moindres carrés entre les groupes, sa valeur <i>p</i> et son IC à 95 % sont fondés sur un modèle d'analyse de covariance dont les facteurs étaient le groupe de traitement et la stratification par score de propension, et la covariable était la valeur au début de l'étude.			

Vessie hyperactive

Deux études cliniques de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et comparatives avec placebo ont été menées chez des patients atteints de vessie hyperactive accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire, d'urgence mictionnelle et de pollakiurie. Au total, 1 105 patients, dont les symptômes n'étaient pas maîtrisés de façon satisfaisante par les anticholinergiques (réponse insatisfaisante ou effets secondaires intolérables), ont été répartis aléatoirement pour recevoir Botox à 100 unités (n = 557) ou le placebo (n = 548).

Au total, 834 patients ont été évalués dans le cadre d'une étude de prolongation à long terme.

Dans les 2 études, une amélioration significative de la variation de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude a été observée chez les patients du groupe Botox (à 100 unités), comparativement à ceux du groupe placebo, au principal moment de l'évaluation à la semaine 12, y compris la proportion de patients non atteints d'incontinence. Selon l'échelle d'évaluation des bienfaits thérapeutiques (*Treatment Benefit Scale* ou TBS), la proportion de patients qui ont rapporté une réponse positive au traitement (« amélioration très importante » ou « amélioration importante » pour ce qui est de la maladie) était significativement supérieure dans le groupe Botox que dans le groupe placebo, et ce, dans les 2 études. On a également observé des améliorations significatives, comparativement au placebo, dans la fréquence quotidienne des mictions, de l'urgence mictionnelle et de la nycturie. Le volume total d'urine émis par miction était également significativement plus élevé. On a observé une atténuation significative de tous les symptômes de vessie hyperactive dès la semaine 2.

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

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

La durée médiane de la réponse après le traitement par Botox, calculée selon les demandes d'une nouvelle séance de traitement par les patients, était de 166 jours (environ 24 semaines). Dans les 3 études, les critères pour procéder à une nouvelle séance de traitement étaient les suivants : une demande du patient, une période d'au moins 12 semaines écoulée depuis la séance de traitement précédente, et au moins 2 épisodes d'incontinence urinaire en 3 jours. La durée médiane de la réponse chez les patients qui ont poursuivi le traitement pendant l'étude de prolongation ouverte et qui ont été traités uniquement par Botox à 100 unités (N = 438) a été de 212 jours (environ 30 semaines).

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

Les résultats des études pivots sont présentés ci-dessous :

Tableau 37 – Valeurs associées aux paramètres d'évaluation de l'efficacité principaux et secondaires au début de l'étude et variation des valeurs par rapport au début de l'étude dans les résultats des études pivots groupées

Paramètre d'évaluation	Botox à 100 unités (N = 557)	Placebo (N = 548)	Valeur p
Moment de l'évaluation			
Fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire*			
Moyenne au début de l'étude	5,49	5,39	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Proportion de patients ayant obtenu une réponse positive au traitement selon l'échelle d'évaluation des bienfaits thérapeutiques (<i>Treatment Benefit Scale</i> ou TBS) (%)			
Semaine 2	64,4	34,7	< 0,001
Semaine 6	68,1	32,8	< 0,001
Semaine 12^a	61,8	28,0	< 0,001
Fréquence quotidienne des mictions			
Moyenne au début de l'étude	11,99	11,48	
Variation moyenne à la semaine 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Fréquence quotidienne des épisodes d'urgence mictionnelle			
Moyenne au début de l'étude	8,82	8,31	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,89	-1,35	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	-3,30	-1,23	< 0,001
Score total d'évaluation de la qualité de vie des patients atteints d'incontinence			
Moyenne au début de l'étude	34,1	34,7	
Variation moyenne à la semaine 12^{b,c}	+22,5	+6,6	< 0,001

Paramètre d'évaluation	Botox à 100 unités (N = 557)	Placebo (N = 548)	Valeur p
Moment de l'évaluation			
Questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) : Limitations fonctionnelles			
Moyenne au début de l'étude	65,4	61,2	
Variation moyenne à la semaine 12^{b,c}	-25,4	-3,7	< 0,001
Questionnaire KHQ : Limitations sociales			
Moyenne au début de l'étude	44,8	42,4	
Variation moyenne à la semaine 12^{b,c}	-16,8	-2,5	< 0,001
* Le pourcentage de patients non atteints d'incontinence à la semaine 12 était de 27,1 % dans le groupe Botox et de 8,4 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 75 % et 50 % de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude était de 46,0 % et de 60,5 % dans le groupe Botox comparativement à 17,7 % et 31,0 % dans le groupe placebo, respectivement.			
^a Paramètres d'évaluation principaux conjoints.			
^b Paramètres d'évaluation secondaires.			
^c La différence importante minimale prédéterminée par rapport au début de l'étude était de +10 points pour le questionnaire I-QOL et de -5 points pour le questionnaire KHQ.			

Tableau 38 – Valeurs associées aux paramètres d'évaluation de l'efficacité principaux et secondaires au début de l'étude et variation des valeurs par rapport au début de l'étude dans l'étude 1

Paramètre d'évaluation	Botox à 100 unités (N = 280)	Placebo (N = 277)	Valeur p
Moment de l'évaluation			
Fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire*			
Moyenne au début de l'étude	5,47	5,09	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,85	-1,09	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,05	-1,07	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^a	-2,65	-0,87	< 0,001
Proportion de patients ayant obtenu une réponse positive au traitement selon l'échelle d'évaluation des bienfaits thérapeutiques (Treatment Benefit Scale ou TBS) (%)			
Semaine 2	64,5	32,6	< 0,001
Semaine 6	66,9	34,7	< 0,001
Semaine 12^a	60,8	29,2	< 0,001

Paramètre d'évaluation	Botox à 100 unités (N = 280)	Placebo (N = 277)	Valeur p
Moment de l'évaluation			
Fréquence quotidienne des mictions			
Moyenne au début de l'étude	11,98	11,20	
Variation moyenne à la semaine 2	-1,58	-0,79	0,041
Variation moyenne à la semaine 6	-1,96	-0,98	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	-2,15	-0,91	< 0,001
Fréquence quotidienne des épisodes d'urgence mictionnelle			
Moyenne au début de l'étude	8,54	7,85	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,83	-1,34	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,21	-1,45	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	-2,93	-1,21	< 0,001
Score total d'évaluation de la qualité de vie des patients atteints d'incontinence			
Moyenne au début de l'étude	36,5	37,3	
Variation moyenne à la semaine 12^{b, c}	+21,9	+6,8	< 0,001
Questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) : Limitations fonctionnelles			
Moyenne au début de l'étude	61,2	56,2	
Variation moyenne à la semaine 12^{b, c}	-24,3	-2,4	< 0,001
Questionnaire KHQ : Limitations sociales			
Moyenne au début de l'étude	40,5	39,4	
Variation moyenne à la semaine 12^{b, c}	-17,3	-3,8	< 0,001
<p>* Le pourcentage de patients non atteints d'incontinence à la semaine 12 était de 22,9 % dans le groupe Botox et de 6,5 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 75 % et 50 % de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude était de 44,6 % et de 57,5 % dans le groupe Botox comparativement à 15,2 % et 28,9 % dans le groupe placebo, respectivement.</p> <p>^a Paramètres d'évaluation principaux conjoints.</p> <p>^b Paramètres d'évaluation secondaires.</p> <p>^c La différence importante minimale prédéterminée par rapport au début de l'étude était de +10 points pour le questionnaire I-QOL et de -5 points pour le questionnaire KHQ.</p>			

Tableau 39 – Valeurs associées aux paramètres d'évaluation principaux et secondaires au début de l'étude et variation des valeurs par rapport au début de l'étude dans l'étude 2

Paramètre d'évaluation	Botox à 100 unités (N = 277)	Placebo (N = 271)	Valeur p
Moment de l'évaluation			
Fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire*			
Moyenne au début de l'étude	5,52	5,70	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,85	-1,34	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,18	-1,37	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^a	-2,95	-1,03	< 0,001
Proportion de patients ayant obtenu une réponse positive au traitement selon l'échelle d'évaluation des bienfaits thérapeutiques (<i>Treatment Benefit Scale</i> ou TBS) (%)			
Semaine 2	64,2	36,8	< 0,001
Semaine 6	69,3	30,9	< 0,001
Semaine 12^a	62,8	26,8	< 0,001
Fréquence quotidienne des mictions			
Moyenne au début de l'étude	12,01	11,77	
Variation moyenne à la semaine 2	-1,48	-0,77	0,009
Variation moyenne à la semaine 6	-2,40	-0,97	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	-2,56	-0,83	< 0,001
Fréquence quotidienne des épisodes d'urgence mictionnelle			
Moyenne au début de l'étude	9,11	8,78	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,95	-1,36	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,91	-1,35	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12^b	-3,67	-1,24	< 0,001
Score total d'évaluation de la qualité de vie des patients atteints d'incontinence			
Moyenne au début de l'étude	31,7	32,1	
Variation moyenne à la semaine 12^{b, c}	+23,1	+6,3	< 0,001

Paramètre d'évaluation	Botox à 100 unités (N = 277)	Placebo (N = 271)	Valeur p
Moment de l'évaluation			
Questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) : Limitations fonctionnelles			
Moyenne au début de l'étude	69,6	66,4	
Variation moyenne à la semaine 12^{b, c}	-26,5	-5,0	< 0,001
Questionnaire KHQ : Limitations sociales			
Moyenne au début de l'étude	49,1	45,4	
Variation moyenne à la semaine 12^{b, c}	-16,2	-1,3	< 0,001
<p>* Le pourcentage de patients non atteints d'incontinence à la semaine 12 était de 31,4 % dans le groupe Botox et de 10,3 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 75 % et 50 % de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude était de 47,3 % et de 63,5 % dans le groupe Botox comparativement à 20,3 % et 33,2 % dans le groupe placebo, respectivement.</p> <p>^a Paramètres d'évaluation principaux conjoints.</p> <p>^b Paramètres d'évaluation secondaires.</p> <p>^c La différence importante minimale prédéterminée par rapport au début de l'étude était de +10 points pour le questionnaire I-QOL et de -5 points pour le questionnaire KHQ.</p>			

Figure 11 : Variation moyenne de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans les résultats des études pivots groupées

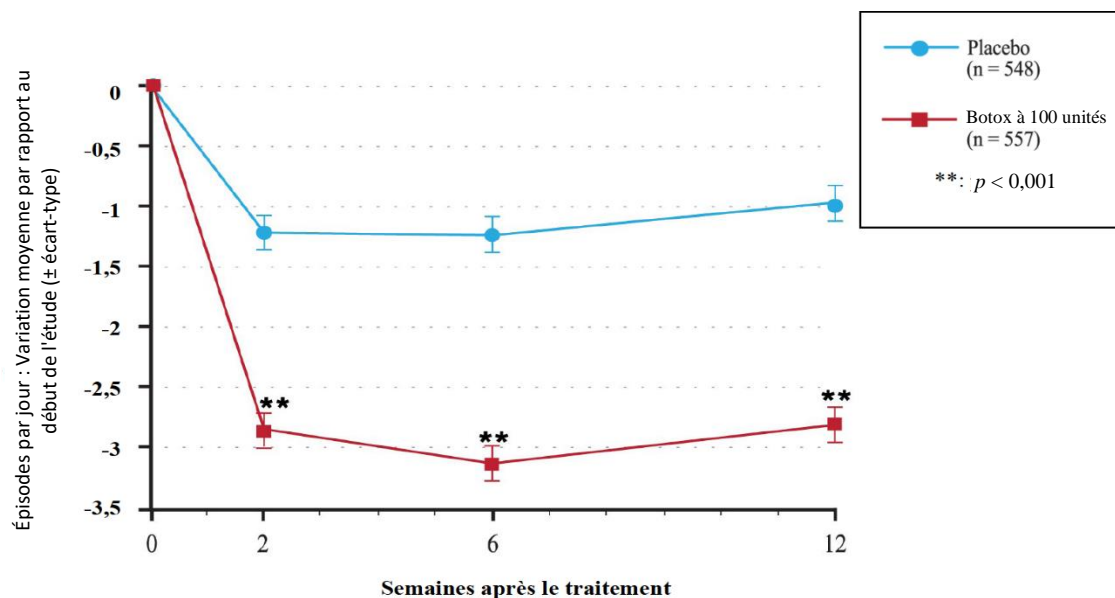


Figure 12 : Variation moyenne de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans l'étude 1

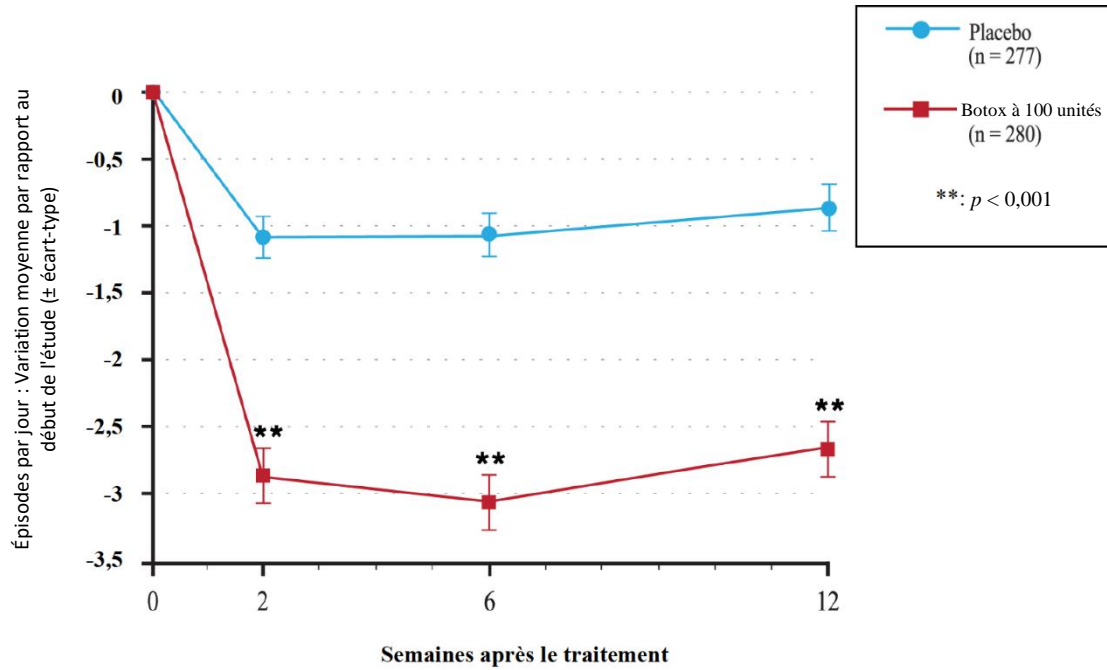
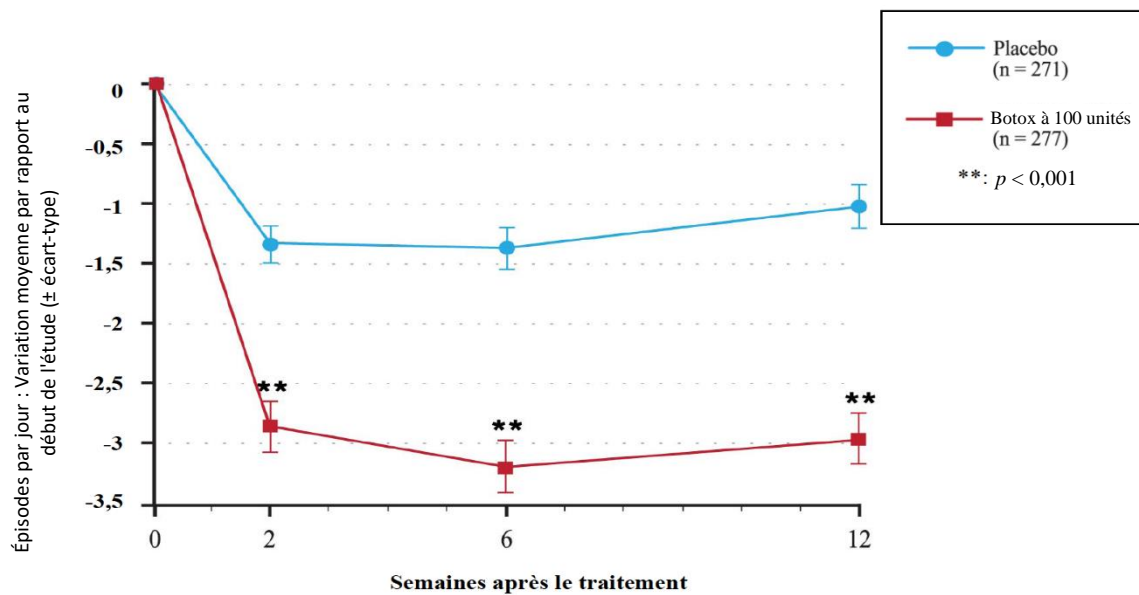


Figure 13 : Variation moyenne de la fréquence quotidienne des épisodes d'incontinence urinaire par rapport au début de l'étude pendant le premier cycle de traitement dans l'étude 2



15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études de toxicologie sur les animaux

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

Au cours d'une étude de 1 an pendant laquelle des singes ont reçu 7 injections intramusculaires de Botox (1 injection tous les 2 mois), aucun effet toxique n'a été observé à une dose de 4 unités/kg (environ 2/3 de la dose maximale recommandée chez l'humain). Trois guenons sur 6 dans le groupe ayant reçu une dose de 16 unités/kg ont été sacrifiées in extremis. Il s'agit probablement d'un effet lié au traitement par Botox à des doses élevées. Une atrophie musculaire locale et une dégénérescence au point d'injection (effets pharmacologiques prévus) ont été observées chez tous les singes traités par Botox. Des signes de toxicité générale ont été observés chez les animaux traités à des doses de 8 unités/kg et de 16 unités/kg. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté dans le sérum des animaux durant l'étude.

Hyperactivité neurogène du détrusor associée à une affection neurologique

Aucune toxicité générale n'a été observée à la suite d'une seule injection intradétrusorienne de moins de 50 unités/kg de Botox chez le rat. Dans une étude qui visait à évaluer l'administration périvésicale accidentelle de Botox, des calculs vésicaux ont été observés chez 1 des 4 singes auxquels on avait injecté en tout 6,8 unités/kg réparties dans l'urètre prostatique et le rectum proximal (en 1 seule administration). Aucun calcul vésical n'a été observé chez des singes et des guenons ayant reçu directement dans la vessie jusqu'à 36 unités/kg (environ 12 fois la dose recommandée chez l'humain) en 1 seule injection ou en 4 injections répétées ou chez des rates ayant reçu jusqu'à 100 unités/kg (environ 33 fois la dose recommandée chez l'humain) en 1 seule injection. Dans une étude de 9 mois portant sur l'administration répétée de doses par voie intradétrusorienne (4 injections), on a observé des cas de ptose à une dose de 24 unités/kg et des cas de décès à des doses égales ou supérieures à 24 unités/kg. Aucun effet indésirable n'a été constaté chez les singes à une dose de 12 unités/kg, ce qui correspond à une exposition à Botox 3 fois supérieure à la dose clinique de 200 unités recommandée pour traiter l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor (chez une personne pesant 50 kg).

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel cancérogène de Botox.

Génotoxicité

Botox ne s'est pas révélé mutagène lors du test d'Ames (test de mutagénicité bactérienne) réalisé in vitro à une concentration maximale de 42,9 unités/plaque sur des souches de *Salmonella typhimurium* et de *Escherichia coli*, avec ou sans activation métabolique. Aucune augmentation des fréquences moyennes de mutation n'a été observée dans les évaluations in vitro de Botox à des doses allant jusqu'à 43,0 unités/plaque (environ 100 000 fois la dose clinique maximale prévue qui est fondée sur une dose de 360 unités pour une personne pesant 60 kg), avec ou sans activation métabolique S9 dans des cellules de mammifères AS52/XPRT. Au cours des évaluations in vitro de Botox, aucune aberration chromosomique ne s'est produite dans des cellules d'ovaire de hamster chinois à des doses allant jusqu'à 43,0 unités/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 allant jusqu'à 6 à 7 fois la dose maximale prévue chez l'humain.

Les effets tératogènes de Botox ont été évalués chez la souris, le rat et le lapin. Aucun effet tératogène n'a été observé après l'injection par voie intramusculaire de doses de 4 unités/kg (environ 2/3 de la dose maximale recommandée chez l'humain) et de 8 unités/kg à des rates présumées gravides le 5^e et le 13^e jour de la gestation; cependant, à des doses de 16 unités/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 unités/kg le 6^e et le 13^e jour de la gestation et de doses de 2 unités/kg/jour du 6^e au 15^e jour de la gestation. Chez les lapines, des injections quotidiennes de doses de 0,5 unité/kg/jour (du 6^e au 18^e jour de la gestation) et de 4 et 6 unités/kg (au 6^e et au 13^e jour de la gestation) ont provoqué des morts et des avortements spontanés chez les animaux survivants. Des malformations congénitales externes ont été observées chez 1 fœtus à chacune des doses suivantes : 0,125 unité/kg/jour et 2 unités/kg/jour. Le lapin semble être une espèce plus sensible que les autres à Botox.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Les effets de Botox sur la reproduction et le développement ont été évalués chez la rate à des doses de 4 unités/kg, 8 unités/kg et 16 unités/kg. Une atrophie musculaire au point d'injection, une réduction du gain pondéral et une diminution absolue de la consommation de nourriture ont été constatées après l'injection de Botox par voie intramusculaire à des doses de 4 unités/kg ou plus au 5^e et au 13^e jour de la gestation présumée et au 7^e jour de la lactation. Aucun effet sur la reproduction maternelle n'a été observé à la dose la plus élevée administrée, soit 16 unités/kg (environ 3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Aucun effet sur le développement des ratons n'a été observé à 4 unités/kg; cependant, des doses plus élevées ont été associées à un poids inférieur à la normale et (ou) à une viabilité réduite à la naissance chez le raton.

Une étude de la toxicité de Botox pour la fertilité et la reproduction a été effectuée chez le rat. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé après l'injection intramusculaire de doses de Botox de 4 unités/kg (environ 2/3 de la dose maximale recommandée chez l'humain) chez le rat et de 8 unités/kg chez la rate. Des doses plus élevées (8 unités/kg et 16 unités/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 unités/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 unités/kg.

Toxicologie particulière

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 1 fois par semaine pendant 2 semaines. Tant le placebo (albumine sérique humaine) que Botox se sont révélés antigéniques lorsque l'adjuvant complet de Freund a été utilisé. Aucune antigénicité n'a été 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 unités/mL.

Toxicité chez les jeunes animaux

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 3 séances (les séances avaient lieu à

8 semaines d'intervalle et comprenaient 4 points d'injection distribués de façon bilatérale dans les chefs des muscles jumeaux [muscle gastrocnémien]), la concentration sans effet observé de Botox était de 8 unités/kg. Des effets pharmacologiques locaux ont été observés chez tous les animaux traités par Botox, et comprenaient une diminution de la taille et du poids au point d'injection (muscles jumeaux [muscle gastrocnémien]) 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 pondéral chez les animaux recevant une dose de 12 unités/kg.

Au cours d'une étude dans laquelle des rats n'ayant pas encore atteint l'âge adulte ont reçu, à partir du 21^e jour après la naissance, une injection de Botox par voie intramusculaire toutes les 2 semaines pendant 3 mois à une dose de 8 unités/kg, 16 unités/kg ou 24 unités/kg, une modification de la taille ou de la géométrie des os associée à une diminution de la densité osseuse et de la masse osseuse consécutive à l'inactivité du membre, à l'absence de contraction musculaire et à la réduction du gain pondéral a été observée. La modification était moins marquée à la dose la plus faible étudiée, et des signes de réversibilité ont été observés à toutes les doses. La dose sans effet nocif sur le développement des animaux n'ayant pas encore atteint l'âge adulte (8 unités/kg) était similaire à la dose sans effet nocif chez l'humain (400 unités) exprimée en kg de poids corporel.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **BOTOX**[®]

onabotulinumtoxinA

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Botox** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Botox** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- L'« unité Allergan » est une mesure de la toxine botulinique présente dans Botox et Botox Cosmétique[®] d'AbbVie. Les « unités Allergan » NE sont PAS équivalentes aux unités utilisées pour d'autres produits à base de toxine botulinique.
- Botox doit être administré uniquement par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de ce produit et du matériel pour l'administrer.
- Les doses et les fréquences d'administration recommandées des injections doivent être respectées.
- PROPAGATION DES EFFETS DE LA TOXINE : Les effets de Botox, de Botox Cosmétique et de tous les produits à base de toxine botulinique peuvent s'étendre au-delà de la zone d'injection, une situation qu'on appelle la propagation de la toxine, dont certains symptômes, comme la difficulté à avaler et la difficulté à respirer, peuvent mettre la vie en danger. Des décès ont été rapportés. Ces symptômes peuvent survenir de quelques heures à quelques semaines après l'injection. Le risque d'apparition des symptômes est plus grand chez les enfants traités pour des contractions musculaires dans les bras et les jambes. Les symptômes peuvent également se manifester chez les adultes atteints de certaines affections, comme des troubles musculaires.

Pourquoi utilise-t-on Botox?

Botox est utilisé pour induire un relâchement temporaire des muscles qui se contractent de façon excessive (hyperactifs) et qui peuvent causer les troubles suivants :

- strabisme (le fait de loucher);
- spasmes musculaires persistants de la paupière ou du visage (blépharospasme);
- spasmes musculaires persistants dans un bras et (ou) une jambe chez les adultes et les enfants de 2 ans ou plus (spasticité focale chez l'adulte et l'enfant).

Chez les patients présentant des contractions des muscles des membres supérieurs et inférieurs, Botox a diminué ces contractions musculaires (spasticité focale) et amélioré l'amplitude des mouvements. Dans certains cas, Botox a également réduit l'invalidité causée par ces contractions musculaires;

- contractions des muscles du cou et inclinaison ou rotation de la tête (dystonie cervicale);

Chez les patients atteints de dystonie cervicale, Botox a diminué le degré d'inclinaison ou de rotation de la tête et d'élévation des épaules, réduit la taille et la force des muscles hyperactifs, et atténué la douleur;

- fuites urinaires (incontinence urinaire) causées par une maladie neurologique chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques ou d'une lésion de la moelle épinière qui ont présenté une réponse médiocre ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques;
- vessie hyperactive (aussi appelée hyperactivité vésicale ou de la vessie) accompagnée de symptômes de fuites urinaires (incontinence urinaire) et de besoins urgents et fréquents d'uriner chez les patients adultes qui ont présenté une réponse médiocre ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques.

Chez les patients atteints d'incontinence urinaire causée par une vessie hyperactive, Botox a diminué de façon significative les fuites urinaires et amélioré la qualité de vie.

- Botox peut également bloquer les signaux envoyés aux glandes sudoripares permettant ainsi de diminuer la transpiration excessive (hyperhidrose).
- Botox peut être utilisé pour prévenir les maux de tête chez l'adulte atteint de migraine chronique qui présente pendant au moins 15 jours par mois un mal de tête qui dure au moins 4 heures chaque fois. Il a été démontré que Botox diminue considérablement le nombre de jours de maux de tête par mois.

Comment Botox agit-il?

Botox est un relaxant musculaire injecté dans les muscles ou profondément dans la peau. Lorsqu'il est injecté dans les muscles, il bloque partiellement la transmission des signaux envoyés par les nerfs (influx nerveux) à ces muscles. Il réduit également les mouvements de ces muscles. Cela provoque une relaxation musculaire qui disparaît au fil du temps.

Dans le traitement de la migraine chronique, on pense que Botox bloque les signaux de la douleur, ce qui empêcherait indirectement l'apparition de la migraine.

Lorsque Botox est injecté dans la peau, il agit sur les glandes sudoripares pour réduire la transpiration.

Lorsque Botox est injecté dans le muscle de la paroi de la vessie, il agit sur ce muscle pour empêcher les fuites urinaires (incontinence urinaire) causées par des contractions involontaires de ce muscle.

Quels sont les ingrédients de Botox?

Ingrédient médicinal : onabotulinumtoxinA pour injection, une forme stérile du complexe de neurotoxine botulinique de type A purifié.

Ingrédients non médicinaux : albumine (humaine) et chlorure de sodium.

Botox se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre concentrée stérile et déshydratée sous vide pour solution pour injection; 50, 100 et 200 unités Allergan par flacon.

N'utilisez pas Botox dans les cas suivants :

- vous êtes allergique ou sensible à l'un des ingrédients de la préparation;

- vous avez une infection dans un des muscles où Botox est injecté;
- vous présentez un trouble musculaire comme la myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton ou la sclérose latérale amyotrophique;
- vous recevez Botox pour traiter des fuites urinaires et avez une infection urinaire ou êtes incapable de vider votre vessie (et vous n'utilisez pas régulièrement une sonde urinaire);
- vous ne voulez pas et ne pouvez pas recourir à une sonde urinaire.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Botox, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous souffrez de myasthénie grave, du syndrome de Lambert-Eaton, de sclérose latérale amyotrophique ou d'un autre trouble musculaire;
- si vous êtes allergique ou sensible à Botox;
- si vous avez une infection à l'un des points d'injection prévus;
- si vous recevez Botox pour traiter des fuites urinaires et présentez une infection urinaire ou une incapacité soudaine à vider votre vessie (et vous n'utilisez pas régulièrement une sonde urinaire);
- si vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale (qui exige l'utilisation d'un médicament qui réduit votre sensibilité à la douleur);
- si vous prenez ou êtes susceptible de prendre des antibiotiques, en particulier des aminosides;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir pendant le traitement. L'administration de Botox à des lapines qui portaient des petits a provoqué des avortements spontanés et des anomalies congénitales;
- si vous allaitez. On ne sait toujours pas si ce médicament passe dans le lait maternel et s'il peut être transmis à votre bébé;
- si vous recevez Botox pour traiter des fuites urinaires causées par une maladie neurologique et si vous avez déjà présenté des épisodes de dysrflexie autonome, un grave problème qui peut modifier la fréquence cardiaque et causer une hypertension.

Autres mises en garde

Consultez immédiatement un médecin si vous éprouvez des difficultés à avaler, à parler ou à respirer.

Avisez votre médecin si vous éprouvez de la difficulté à avaler la nourriture après un traitement par Botox, puisque cet effet pourrait être lié à la dose administrée. Après l'injection, une difficulté à avaler la nourriture, variant de très légère à grave, peut durer de 2 à 3 semaines, ou plus.

Il y a peu de chances que ce médicament améliore la mesure dans laquelle vous pouvez bouger ou étirer une articulation lorsque le muscle autour de l'articulation a perdu sa capacité d'étirement.

Botox doit être administré pour traiter les adultes ayant des spasmes musculaires persistants de la cheville seulement si l'on s'attend à ce que le traitement aide à améliorer les capacités physiques fonctionnelles (p. ex. la capacité à marcher) ou les soins aux patients, ou à atténuer les symptômes

(p. ex. la douleur). Si vous êtes exposé·e à un risque de chute, votre médecin jugera si ce traitement vous convient.

Botox ne doit être administré pour traiter les spasmes musculaires de la cheville que si vous avez été évalué·e par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la réadaptation des patients ayant subi un AVC.

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

Si vous recevez Botox pour traiter des fuites urinaires, communiquez avec votre médecin si vous éprouvez de la difficulté à vider votre vessie, car le recours à une sonde urinaire pourrait se révéler nécessaire.

Si vous recevez Botox pour traiter des fuites urinaires, vous devez savoir que les injections sont pratiquées par cystoscopie (une intervention qui permet de visualiser l'intérieur de la vessie à l'aide d'une petite caméra). Il pourrait être nécessaire de vous administrer une anesthésie générale ou locale, ou une sédation pour vous aider à vous détendre et pour prévenir la douleur.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Botox :

Certains médicaments pourraient modifier la façon dont Botox agit dans votre organisme et accroître le risque d'effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants : les aminosides (antibiotiques comme la streptomycine, la tobramycine, la néomycine, la gentamicine, la nétilmicine, la kanamycine ou l'amikacine), la spectinomycine, les polymyxines, les tétracyclines, la lincomycine ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.

Comment Botox s'administre-t-il?

Botox vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de soins de santé.

- Par injection dans vos muscles (intramusculaire) pour toutes les indications à l'exception de l'hyperhidrose
- Par injection dans le muscle de la paroi de la vessie pour l'incontinence urinaire
- Par injection dans la peau (intradermique) pour l'hyperhidrose seulement

Dose habituelle

Botox est injecté dans les muscles (voie intramusculaire), dans le muscle de la paroi de la vessie à l'aide d'un instrument spécial (cystoscope) qui permet de pratiquer des injections dans la vessie, ou dans la peau (voie intradermique). Le médicament est injecté directement dans la partie du corps touchée par votre affection; le médecin injecte habituellement Botox dans plusieurs sites à l'intérieur de la zone touchée.

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

Votre médecin décidera en quelle quantité, à quelle fréquence et dans quel(s) muscle(s) Botox sera administré. On recommande que votre médecin administre la plus faible dose efficace. Au besoin, la dose peut être augmentée lors des traitements subséquents.

Si vous pensez que l'effet de Botox n'est pas optimal, dites-le à votre médecin. Il existe plusieurs raisons possibles que votre médecin pourra évaluer.

Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur chaque affection.

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

Votre médecin peut vous administrer de multiples injections dans les muscles touchés. Une amélioration est habituellement notée dans les 3 jours suivant l'injection. L'effet maximal est généralement observé de 1 à 2 semaines après le traitement. Les effets durent environ 3 mois. Après 3 mois, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement. Il n'y a pas de limite quant au nombre de traitements qui peuvent vous être administrés.

Strabisme (le fait de loucher)

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

Contractions des muscles du cou et inclinaison ou rotation de la tête (dystonie cervicale)

Votre médecin peut vous administrer de multiples injections dans les muscles touchés, en particulier dans les plus gros muscles. L'effet maximal est généralement observé environ 6 semaines après le traitement. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement si nécessaire. Vous ne pouvez pas recevoir plus de 1 traitement tous les 2 mois.

Contractions des muscles des membres chez l'adulte (spasticité focale chez l'adulte)

Votre médecin peut décider d'utiliser le guidage électromyographique (EMG) ou la neurostimulation pour déterminer où pratiquer les injections dans les muscles touchés. Votre médecin peut vous administrer de multiples injections dans les muscles touchés. La dose et le nombre d'injections varient selon différents facteurs, notamment vos besoins, les muscles dans lesquels le médicament doit être injecté, la taille des muscles, l'intensité des spasmes, la présence d'une faiblesse musculaire locale et la réponse aux traitements antérieurs. Une amélioration est habituellement notée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. L'effet maximal est généralement observé de 4 à 6 semaines après le traitement. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement si nécessaire. Vous ne pouvez pas recevoir plus de 1 traitement toutes les 12 semaines.

Contractions des muscles des membres chez l'enfant (spasticité focale chez l'enfant)

Votre médecin peut vous administrer de multiples injections dans les muscles touchés. Vous noterez habituellement une amélioration dans les 7 premiers jours suivant l'injection. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement si nécessaire. Vous ne pouvez pas recevoir plus de 1 traitement tous les 3 mois.

Transpiration excessive des aisselles

Votre médecin peut vous administrer de multiples injections dans la peau de la région des aisselles. Une atténuation des symptômes est habituellement notée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement si nécessaire. Vous ne pouvez pas recevoir plus de 1 traitement tous les 3 mois.

Migraine chronique

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



Fuites urinaires et vessie hyperactive

Votre médecin peut vous administrer de multiples injections dans le muscle de la paroi de la vessie. Une atténuation des symptômes est habituellement notée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Quand l'effet commence à se dissiper, vous pouvez de nouveau recevoir le traitement si nécessaire. Vous ne pouvez pas recevoir plus de 1 traitement tous les 3 mois.

Absence de réponse

Si vous pensez que vous n'avez pas répondu ou que vous avez obtenu une réponse insatisfaisante au traitement par Botox, parlez-en à votre médecin.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette situation, notamment : une administration de la mauvaise dose, un mauvais choix des muscles à traiter, une incapacité à atteindre les muscles qui doivent recevoir les injections, des problèmes sous-jacents comme des contractures musculaires (contractions) ou des troubles osseux, des changements au niveau des muscles touchés par votre affection, une mauvaise conservation du médicament ou un mélange inapproprié de la poudre Botox avec un liquide. Il est également possible que l'organisme active des mécanismes de défense naturels dirigés contre la toxine botulinique.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Botox, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous n'avez pas reçu votre traitement par injection prévu, parlez-en à votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Botox?

Lorsque vous recevez Botox, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Généralités

Douleur, sensibilité et (ou) ecchymoses (bleus) au point d'injection; malaise (sensation générale d'être malade) qui peut durer jusqu'à 6 semaines après l'injection de Botox; faiblesse et, rarement, modifications des battements cardiaques, douleurs à la poitrine, éruption cutanée et réaction allergique (symptômes : essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire); anaphylaxie; événements cardiovasculaires; convulsions; difficulté à avaler (dysphagie) et détérioration de la fonction respiratoire.

On a signalé de rares cas (< 0,1 %) des réactions suivantes depuis la commercialisation de Botox : éruption cutanée, démangeaisons, réaction allergique et paralysie faciale. On a également fait état de rares cas d'effets secondaires touchant l'appareil cardiovasculaire, y compris l'arythmie et l'infarctus du myocarde, dont certains ont été mortels; certains des patients en question présentaient des facteurs de risque, comme une maladie cardiovasculaire. Il est possible qu'un resserrement de la peau (y compris l'élévation de la partie externe des sourcils) soit signalé chez les personnes recevant Botox dans le traitement de la migraine chronique, particulièrement après l'injection du médicament dans la région du front.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Difficulté à avaler		✓	
Difficulté à respirer		✓	

Blépharospasme

Affaissement des paupières, irritation ou larmoiement, sécheresse des yeux, incapacité à fermer les yeux et sensibilité à la lumière. Moins fréquemment : déviation de l'œil vers l'intérieur ou l'extérieur, inflammation de l'œil, vision double et enflure de la peau de la paupière qui dure plusieurs jours.

Strabisme (le fait de loucher)

Affaissement des paupières, déviation de l'œil vers le haut ou le bas, vision double, saignements sous les paupières et sur la face de l'œil. Moins fréquemment : saignements derrière l'œil, perforation de la sclérotique (membrane résistante couvrant une partie de l'œil), dilatation de la pupille, désorientation

spatiale et incapacité à pointer correctement (incapacité à placer un doigt sur une autre partie du corps correctement), maux de tête, incapacité à fixer les objets du regard, étourdissements, inconfort et irritation des yeux, augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil.

Injections chez les enfants ayant des spasmes musculaires persistants dans un bras et (ou) une jambe

Infection des voies respiratoires supérieures, nausées, faiblesse musculaire, et douleur au point d'injection.

Dystonie cervicale

Douleur ou ecchymoses (bleus) au point d'injection, difficulté à avaler, faiblesse dans le cou et, moins fréquemment, faiblesse généralisée, malaise et nausées. Les effets secondaires, lorsqu'ils se produisent, ont tendance à apparaître dans la première semaine suivant l'injection et à durer environ 2 semaines.

Toutefois, dans de rares cas, des patients peuvent éprouver de la difficulté à avaler qui peut persister plus de 2 semaines **après l'injection** et évoluer vers un trouble plus grave. Assurez-vous d'avertir votre médecin si vous éprouvez de la difficulté à avaler.

Hyperhidrose primaire

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

Spasticité focale chez l'adulte

Spasticité des membres supérieurs

La plupart des effets secondaires signalés chez les patients traités pour la spasticité focale étaient légers à modérés et s'atténuaient sans soins médicaux. Les effets rapportés comprennent les suivants : douleur dans le membre touché, nausées, faiblesse musculaire, fatigue, et enflure des mains, des pieds ou d'autres parties du corps. Les effets secondaires moins fréquents comprennent : fièvre, syndrome grippal, faiblesse ou manque d'énergie, douleurs aux articulations, problèmes touchant la peau, nausées, picotements, démangeaisons et manque de coordination.

Spasticité des membres inférieurs

Les chutes et la douleur dans les extrémités étaient les effets secondaires fréquemment signalés chez les patients recevant un traitement contre la spasticité des membres inférieurs dans le cadre des études cliniques.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Douleurs aux articulations	✓		

Migraine chronique

Les effets secondaires suivants ont été signalés fréquemment chez des patients ayant reçu un traitement contre la migraine chronique dans le cadre d'études cliniques : maux de tête, faiblesse des

muscles du visage, affaissement des paupières, spasme musculaire, raideur musculaire, douleur liée à l'injection et éruption cutanée.

Incontinence urinaire causée par une maladie neurologique

Effets secondaires fréquents : difficulté à marcher, chute, faiblesse musculaire, spasme musculaire, fatigue, difficulté à dormir (insomnie), constipation, sang dans l'urine après l'injection, douleur en urinant après l'injection.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Infection urinaire		✓	
Incapacité à vider la vessie (rétention urinaire)		✓	

Vessie hyperactive

Effets secondaires fréquents : présence de bactéries dans l'urine, incapacité à vider la vessie (rétention urinaire), difficulté à vider complètement la vessie, besoin fréquent d'uriner le jour, sang dans l'urine après l'injection**.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Infection urinaire		✓	
Douleur en urinant après l'injection*		✓	

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

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

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez le produit déshydraté sous vide au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C ou au congélateur à une température égale ou inférieure à -5 °C.

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

Pour en savoir plus sur Botox :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.botox.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 7 février 2024

©2024 AbbVie. Tous droits réservés.

BOTOX et son identité graphique sont des marques de commerce de Corporation AbbVie.