

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>**BOTOX COSMÉTIQUE®**

onabotulinumtoxinA pour injection

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

Poudre concentrée stérile et déshydratée sous vide pour solution pour injection

50 et 100 unités Allergan par flacon, voie intramusculaire

Norme pharmaceutique : Ph. Eur.

Agent paralysant neuromusculaire (code ATC : M03AX01)

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

Date d'autorisation initiale :  
4 avril 2001

Date de révision :  
9 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 285064

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 INDICATIONS                                                                         | Mars 2025 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique    | Mars 2025 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques | Mars 2025 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament                | Août 2022 |

## TABLE DES MATIÈRES

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

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>    | <b>2</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>                                                | <b>2</b>  |
| <b>1 INDICATIONS.....</b>                                                      | <b>5</b>  |
| 1.1 Enfants .....                                                              | 5         |
| 1.2 Personnes âgées .....                                                      | 5         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>                                               | <b>5</b>  |
| <b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>       | <b>6</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>                                     | <b>6</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques.....                                           | 6         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....                      | 7         |
| 4.3 Reconstitution.....                                                        | 10        |
| 4.4 Administration .....                                                       | 10        |
| 4.5 Dose omise.....                                                            | 10        |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>                                                       | <b>10</b> |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b> | <b>11</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>                                   | <b>12</b> |
| 7.1 Populations particulières .....                                            | 15        |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....                                                   | 15        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....                                               | 16        |
| 7.1.3 Enfants .....                                                            | 16        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....                                                    | 16        |

|                                                      |                                                                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>8</b>                                             | <b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>                                                                                                    | <b>16</b> |
| 8.1                                                  | Aperçu des effets indésirables.....                                                                                                | 16        |
| 8.2                                                  | Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....                                                                    | 16        |
| 8.3                                                  | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....                                                      | 18        |
| 8.4                                                  | Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives..... | 18        |
| 8.5                                                  | Effets indésirables observés après la commercialisation.....                                                                       | 18        |
| <b>9</b>                                             | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>                                                                                           | <b>19</b> |
| 9.2                                                  | Aperçu des interactions médicamenteuses.....                                                                                       | 19        |
| 9.3                                                  | Interactions médicament-comportement.....                                                                                          | 19        |
| 9.4                                                  | Interactions médicament-médicament.....                                                                                            | 19        |
| 9.5                                                  | Interactions médicament-aliment.....                                                                                               | 20        |
| 9.6                                                  | Interactions médicament-plante médicinale.....                                                                                     | 20        |
| 9.7                                                  | Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....                                                                               | 20        |
| <b>10</b>                                            | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>                                                                                                 | <b>21</b> |
| 10.1                                                 | Mode d'action.....                                                                                                                 | 21        |
| 10.2                                                 | Pharmacodynamie.....                                                                                                               | 21        |
| 10.3                                                 | Pharmacocinétique.....                                                                                                             | 21        |
| <b>11</b>                                            | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>                                                                               | <b>21</b> |
| <b>12</b>                                            | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>                                                                              | <b>22</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b> |                                                                                                                                    | <b>23</b> |
| <b>13</b>                                            | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>                                                                                         | <b>23</b> |
| <b>14</b>                                            | <b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>                                                                                                       | <b>23</b> |
| 14.1                                                 | Études sur l'efficacité et l'innocuité par indication.....                                                                         | 23        |
|                                                      | Rides de la partie supérieure du visage.....                                                                                       | 23        |
|                                                      | Sillons intersourciliers (rides de la glabella ou rides du lion).....                                                              | 23        |
|                                                      | Rides horizontales du front.....                                                                                                   | 24        |
|                                                      | Rides de la commissure externe des paupières (pattes-d'oie).....                                                                   | 25        |
|                                                      | Hypertonie musculaire dans la partie inférieure du visage.....                                                                     | 25        |
|                                                      | Hypertonie du muscle peaucier du cou.....                                                                                          | 25        |
| <b>15</b>                                            | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>                                                                                                          | <b>28</b> |
| <b>16</b>                                            | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>                                                                                               | <b>29</b> |

|                                                  |           |
|--------------------------------------------------|-----------|
| <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b> | <b>32</b> |
|--------------------------------------------------|-----------|

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

BOTOX COSMÉTIQUE® (onabotulinumtoxinA pour injection) est indiqué :

#### **Rides de la partie supérieure du visage**

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

#### **Hypertonie musculaire dans la partie inférieure du visage**

- pour l'atténuation à des fins esthétiques de l'hypertonie du muscle peaucier du cou (platysma) chez l'adulte.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé ces indications pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** 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 Cosmétique 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 [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie du produit;
- en présence d'une infection au(x) point(s) d'injection proposé(s).

### 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 cette préparation de toxine botulinique de type A. 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 Cosmétique doit être administré uniquement par un médecin ou un prescripteur autorisé qualifié et expérimenté dans l'utilisation de ce médicament et du matériel nécessaire pour l'administrer.
- Les doses et les fréquences d'administration recommandées de Botox Cosmétique (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 Cosmétique 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 seulement

- Botox Cosmétique doit être administré uniquement par un médecin ou un prescripteur autorisé qualifié et expérimenté 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 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 Cosmétique ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- Le produit et le diluant ne contenant pas d'agent de conservation, il n'est pas recommandé d'utiliser un flacon pour plus d'un 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. La dose et le nombre de points d'injection précis doivent être adaptés aux besoins du patient en fonction de la taille des muscles concernés, de leur nombre et de leur localisation, de la

présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient aux traitements antérieurs et de l'état de santé du patient.

- Botox Cosmétique ne devrait pas être injecté à des intervalles de moins de 3 mois. Il faut suivre les recommandations particulières relatives à la dose et à l'administration des injections de l'indication. Chez l'adulte, si le traitement esthétique est associé à des indications thérapeutiques, la dose cumulative maximale administrée dans un intervalle de 3 mois ne doit généralement pas dépasser la moins élevée des 2 doses suivantes, soit 6 unités/kg ou 360 unités.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Il faut reconstituer Botox Cosmétique uniquement à l'aide d'une solution saline à 0,9 %, stérile et sans agent de conservation. Des dilutions permettant d'obtenir des concentrations de 4,0 à 7,0 unités par 0,1 mL sont généralement recommandées.

##### Rides de la partie supérieure du visage

Sillons intersourciliers (rides de la glabelle ou rides du lion) : Une dose de 4 unités doit être injectée par voie intramusculaire à l'aide d'une aiguille de calibre 30 dans chacun des 5 points d'injection, soit à 2 endroits dans chaque muscle sourcilier ainsi que dans le muscle procérus, pour une dose totale de 20 unités.

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

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

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

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées à une fréquence d'administration supérieure à 1 fois tous les 3 mois.

##### Hypertonie musculaire dans la partie inférieure du visage

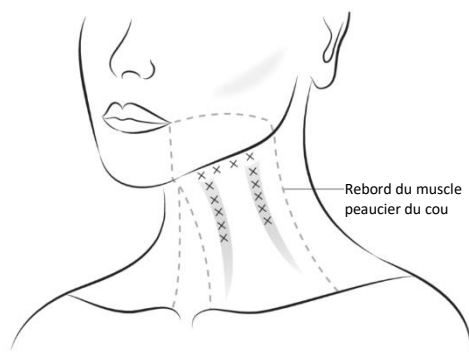
Hypertonie du muscle peaucier du cou

Il faut administrer 2 unités de Botox Cosmétique reconstitué dans chacun des 4 points d'injection dans le segment supérieur du muscle peaucier du cou, sous la mâchoire, de chaque côté, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles et de calibre adéquat, en utilisant une technique aseptique. Il faut également administrer 1 unité de Botox Cosmétique reconstitué dans chacun des 5 points d'injection le long de chaque bande musculaire verticale du cou, soit dans 1 ou 2 bandes par côté. Selon le degré d'hypertonie du muscle peaucier du cou, la dose totale peut être de 26 unités (1 bande/côté), de 31 unités (1 bande d'un côté, 2 bandes de l'autre) ou de 36 unités (2 bandes/côté) (voir le **Error! Reference source not found.**, la **Figure 1** et la **Figure 2** ci-dessous).

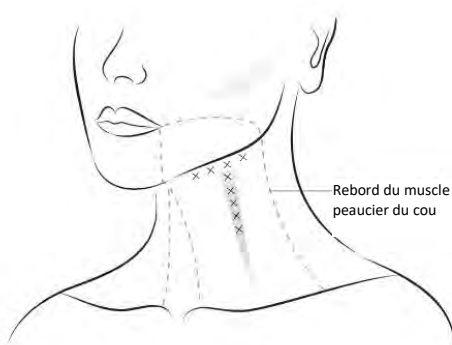
Localisation de la zone à traiter : De chaque côté, sous la mâchoire, dans le segment supérieur du muscle

peaucier du cou, localisez 4 points d'injection de 1 à 2 cm environ sous le rebord inférieur de la mandibule et parallèlement à celui-ci. Le point d'injection antérieur doit être aligné sur la commissure des lèvres, et le point d'injection postérieur doit être légèrement antérieur à l'angle mandibulaire. Les 2 points d'injection restants doivent être équidistants (à environ 1 à 2 cm l'un de l'autre) et situés entre les points d'injection antérieur et postérieur (voir la **Figure 1** et la **Figure 2**).

Localisez également 5 points d'injection le long de chacune des bandes verticales du cou (1 ou 2 bandes par côté) en respectant une distance d'environ 1 à 2 cm entre les points d'injection (voir la **Figure 1** et la **Figure 2**). Le point d'injection le plus haut doit se situer à environ 1 à 2 cm sous les points d'injection situés le long de la mâchoire.



**Figure 1 : Points d'injection pour traiter une hypertonie du muscle peaucier du cou (2 bandes)**



**Figure 2 : Points d'injection pour traiter une hypertonie du muscle peaucier du cou (1 bande)**

**Administration :** Le muscle peaucier du cou est un mince feuillet musculaire siégeant juste sous la surface de la peau. Les injections dans ce muscle sont donc superficielles. L'aiguille doit être placée perpendiculaire à la surface cutanée. Pour administrer les injections dans les bandes verticales du cou, demandez au patient de contracter le muscle peaucier du cou pour localiser chaque bande. Pincez délicatement la bande pour isoler le muscle des structures anatomiques voisines pendant l'administration (voir le ).

Pour limiter les complications liées à l'injection, pratiquez celle-ci à au moins 1 cm sous le rebord inférieur de la mandibule. Évitez d'injecter le produit dans les structures profondes situées sous le muscle peaucier du cou, surtout dans la région antérieure du cou.

L'atténuation de l'hypertonie du muscle peaucier du cou dure jusqu'à 4 mois après l'injection de Botox Cosmétique.

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées à une fréquence d'administration supérieure à 1 fois tous les 3 mois.

**Tableau 1 – Posologie pour le traitement de l'hypertonie du muscle peaucier du cou**

| <b>Injection le long de la mâchoire (sous le rebord inférieur de la mandibule)</b> | <b>Injection dans les bandes verticales du cou</b>                       |                                                                     | <b>Dose totale (nombre de points d'injection)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 2 unités/0,05 mL dans chacun des 4 points de chaque côté (16 unités dans 8 points) | 1 unité/0,025 mL dans chacun des 5 points par bande (1 ou 2 bandes/côté) | 1 bande de chaque côté (10 unités dans 10 points)                   | 26 unités (18 points)                             |
|                                                                                    |                                                                          | 1 bande d'un côté et 2 bandes de l'autre (15 unités dans 15 points) | 31 unités (23 points)                             |
|                                                                                    |                                                                          | 2 bandes des 2 côtés (20 unités dans 20 points)                     | 36 unités (28 points)                             |

### **Absence de réponse**

Plusieurs raisons peuvent expliquer l'absence de réponse ou l'obtention d'une réponse insatisfaisante à un traitement par Botox Cosmétique, 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 concernés, la perception qu'a le patient des bienfaits par rapport aux premiers résultats obtenus, une mauvaise conservation ou reconstitution 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 d'injection. Pour réduire les risques de formation d'anticorps neutralisants, il est recommandé de ne pas injecter Botox Cosmétique à des intervalles de moins de 3 mois.

Lorsqu'un patient ne répond pas aux injections de Botox Cosmétique, la ligne de conduite suivante est recommandée :

- 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 de confirmer qu'un patient ne répond pas au traitement;
- 4) analyser le sérum du patient pour déceler la présence d'anticorps neutralisants.

### 4.3 Reconstitution

Pour reconstituer Botox Cosmétique 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 Cosmétique, injectez doucement le diluant dans le flacon. Jetez le flacon si un vide ne permet pas au diluant d’être aspiré dans le flacon. Inscrivez la date et l’heure de la reconstitution dans l’espace prévu sur l’étiquette. Botox Cosmétique doit être administré dans les 24 heures suivant sa reconstitution.

Pendant cette période, la solution reconstituée de Botox Cosmétique doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). La solution reconstituée 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 2 – Reconstitution**

| Dose obtenue :<br>(unités par 0,1 mL) | Quantité de diluant ajoutée<br>(solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %) |                      |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                       | Flacon de 50 unités                                                                | Flacon de 100 unités |
| 7,5 unités                            | 0,7 mL                                                                             | 1,3 mL               |
| 5,0 unités                            | 1,0 mL                                                                             | 2,0 mL               |
| 4,0 unités                            | 1,25 mL                                                                            | 2,5 mL               |
| 2,5 unités                            | 2,0 mL                                                                             | 4,0 mL               |

### 4.4 Administration

On prépare l’injection de Botox Cosmétique en aspirant dans une seringue stérile de calibre adéquat une quantité de toxine correctement diluée (voir le **Tableau 2**), 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. 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 Cosmétique pour diluer ou prélever le médicament.

### 4.5 Dose omise

Les doses omises peuvent être administrées au premier moment opportun.

## 5 SURDOSAGE

La surdose est relative dans le cas de Botox Cosmétique, car elle dépend de la dose, du point d’injection et des propriétés des tissus sous-jacents. Les signes et les symptômes de surdosage ne se manifestent pas immédiatement après l’injection. 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 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.

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

## **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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.

**Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition, et conditionnement**

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / teneur / composition                                                                           | Ingrédients non médicinaux               |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Intramusculaire       | Poudre concentrée stérile et déshydratée sous vide pour solution pour injection; 50 et 100 unités Allergan par flacon | Albumine (humaine)<br>Chlorure de sodium |

Botox Cosmétique est offert en flacons stériles de 50 et 100 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 (DL<sub>50</sub>) calculée chez la souris lorsqu'on lui injecte, par voie intrapéritonéale, Botox Cosmétique reconstitué.

**Tableau 4 – Quantité des ingrédients contenus dans chaque flacon**

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

### Description

Botox Cosmétique 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.

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.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

### Généralités

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 peuvent être associés à l'utilisation de Botox Cosmétique.

Utiliser Botox Cosmétique selon les instructions seulement.

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

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

Le médecin ou le prescripteur autorisé qui administre Botox Cosmétique doit 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. 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 Cosmétique 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.

Botox Cosmétique ne devrait pas être injecté à des intervalles de moins de 3 mois. Il faut suivre les recommandations particulières relatives à la dose et à l'administration des injections de l'indication. Si le traitement esthétique est associé à des indications thérapeutiques, la dose cumulative maximale administrée dans un intervalle de 3 mois ne doit généralement pas dépasser la moins élevée des 2 doses suivantes, soit 6 unités/kg ou 360 unités.

La principale étape de la procédure relative à la libération des lots de Botox Cosmétique 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 Cosmétique d'AbbVie. Une unité Allergan correspond à la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) 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, les unités utilisées pour décrire l'activité biologique de Botox Cosmétique 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 Cosmétique est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines-neurotoxine.

Ce produit contient de l'albumine sérique humaine, un dérivé de sang humain. Grâce à une sélection rigoureuse des donneurs et à des procédés de fabrication efficaces, il existe un risque extrêmement faible de transmission d'infections virales. Les risques théoriques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-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.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude n'a été menée sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène de Botox Cosmétique. Botox Cosmétique ne s'est pas révélé mutagène dans des études de mutagenicité 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 Cosmétique / Botox.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des cas d'asthénie, de faiblesse musculaire, d'étourdissements et de troubles de la vision ont été signalés après le traitement par Botox et (ou) Botox Cosmétique, et pourraient rendre la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dangereuse.

### **Système immunitaire**

La production d'anticorps neutralisants contre la toxine botulinique de type A peut diminuer l'efficacité du traitement par Botox Cosmétique 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 Cosmétique employé seul ou en concomitance avec d'autres produits associés à des réactions semblables. Si une telle réaction se produit, les injections doivent cesser, et un traitement médical approprié doit être instauré sans tarder. On a signalé un cas de réaction anaphylactique mortelle où le patient est mort après avoir reçu une injection de Botox Cosmétique dilué avec 5 mL de lidocaïne à 1 %. On n'a pu établir avec certitude si Botox Cosmétique ou la lidocaïne ou les 2 produits en étaient la cause.

## 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 Cosmétique.

## Système nerveux

Il faut être extrêmement prudent lorsqu'on administre Botox Cosmétique à des personnes atteintes d'une neuropathie motrice périphérique (p. ex. sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie motrice) ou 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 sévère et une détérioration de la fonction respiratoire, lorsqu'ils reçoivent des doses habituelles de Botox Cosmétique. On a rapporté de rares cas d'administration de la toxine botulinique à des patients atteints de troubles de la jonction neuromusculaire connus ou non où les patients ont présenté une sensibilité extrême aux effets généraux des doses cliniques habituelles. Dans certains de ces cas, la dysphagie a duré plusieurs mois et a nécessité l'installation d'un tube de gavage. **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.**

## Fonction visuelle

Afin de réduire le risque de ptosis, il faut éviter d'injecter la toxine à proximité du muscle élévateur (releveur) de la paupière supérieure, particulièrement chez les patients dont le complexe musculaire abaisseur du sourcil est plus grand. Les injections dans la zone médiane du muscle sourcilier doivent être effectuées à au moins 1 cm au-dessus de l'arcade sourcilière osseuse. Pour diminuer le risque de diplopie, les injections visant à traiter les rides de la commissure externe des paupières doivent être faites à l'extérieur de l'orbite osseuse, et non au milieu de la ligne verticale passant par la commissure externe des paupières. Pour diminuer le risque de ptosis de la lèvre, les injections doivent être faites au-dessus de la zone d'insertion des muscles zygomatiques.

## 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, saignements 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.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative rigoureuse portant sur l'administration de Botox Cosmétique 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 Cosmétique ne doit pas être administré pendant la grossesse.** 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 Cosmétique à une femme qui allaite.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** 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 Cosmétique et de Botox issues des rapports de pharmacovigilance postcommercialisation 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.

## **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. De très rares cas de faiblesse musculaire dans une région éloignée du point d'injection et des cas peu fréquents d'autres effets indésirables graves (p. ex. une dysphagie après une injection dans la région du cou) dans le cadre d'une utilisation cosmétique ont été signalés.

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 en contexte réel.

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 en contexte réel.

### Rides de la partie supérieure du visage

L'innocuité du produit a été évaluée dans le cadre de deux études multicentriques comparatives avec placebo, menées à double insu avec groupes parallèles, utilisant une méthodologie identique pour le traitement des sillons intersourciliers (N = 535; 405 dans le groupe traité par Botox Cosmétique et 130 dans le groupe ayant reçu le placebo). Les effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés ont été la céphalée (9,4 % dans le groupe traité par Botox Cosmétique et 15,4 % dans le groupe ayant reçu le placebo) et le ptosis (3,2 % dans le groupe traité par Botox Cosmétique et 0 % dans le groupe ayant reçu le placebo). Le ptosis correspond à l'effet pharmacologique de Botox Cosmétique et il peut être lié à la technique utilisée.

**Tableau 5 – Effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés**

|                                    | <b>Botox Cosmétique</b><br><b>n = 405</b><br><b>(%)</b> | <b>Placebo</b><br><b>n = 130</b><br><b>(%)</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Troubles du système nerveux</b> |                                                         |                                                |
| Céphalée                           | 9,3 %                                                   | 15,4 %                                         |
| <b>Troubles oculaires</b>          |                                                         |                                                |
| Ptosis                             | 3,2 %                                                   | 0 %                                            |

La plupart des effets indésirables signalés étaient légers ou modérés et tous se sont révélés passagers. Dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte sur l'effet d'injections répétées, 318 patients qui avaient participé à l'une des deux études à double insu et qui présentaient au moins de légers sillons intersourciliers au froncement maximum des sourcils ont reçu 2 traitements supplémentaires par Botox Cosmétique. Dans cette étude, les effets indésirables étaient comparables à ceux signalés dans les deux études comparatives avec placebo menées à double insu, en ce qui a trait à leur type, à leur fréquence, à leur gravité et à leur cause.

Dans les études cliniques où Botox Cosmétique était administré pour le traitement des rides du front ou des rides périorbitaires, les effets indésirables liés au traitement correspondaient à ceux observés après le traitement des sillons intersourciliers. À la suite du traitement des rides horizontales du front par l'injection de 16 unités de Botox Cosmétique, les effets indésirables suivants ont été signalés comme étant liés au traitement : céphalée (20 %), ecchymoses (10 %), enflure des paupières (15 %) et douleur ou démangeaisons au front (10 %). Effectuer l'injection bien au-dessus du sourcil diminue le risque de ptosis.

Les effets indésirables associés au traitement des rides périorbitaires comprennent les ecchymoses légères (de 4 à 25 %) et la céphalée (5,6 %). Ces effets se manifestaient dans des proportions similaires chez les patients ayant reçu le placebo. En outre, l'affaissement des paupières ou une modification de la forme de celles-ci ainsi que de la douleur ont été signalés. De rares cas de diplopie et de sourire asymétrique attribuables à une injection dans le grand zygomatique ont été rapportés. Ces complications peuvent être évitées en suivant les recommandations relatives aux points d'injection (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Hypertonie musculaire dans la partie inférieure du visage**

### **Hypertonie du muscle peaucier du cou**

L'innocuité de Botox Cosmétique administré à raison de 26, 31 et 36 unités a été évaluée chez 466 sujets traités par Botox Cosmétique et 481 sujets ayant reçu le placebo dans le cadre d'études cliniques comparatives avec placebo menées à double insu sur l'atténuation de l'hypertonie du muscle peaucier du cou. Aucun effet indésirable n'a été signalé par au moins 1 % des sujets traités par Botox Cosmétique et plus souvent que par les sujets ayant reçu le placebo.

L'innocuité de jusqu'à 4 traitements par Botox Cosmétique administrés pour atténuer l'hypertonie du muscle peaucier du cou a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique comparative avec placebo menée à double insu et de l'étude de prolongation ouverte qui lui a fait suite. Les sujets admissibles qui avaient reçu Botox Cosmétique ou le placebo dans le cadre de l'étude initiale ont reçu jusqu'à 3 traitements supplémentaires par Botox Cosmétique dans l'étude de prolongation ouverte. Les effets indésirables survenus chez moins de 1 % des 350 sujets traités par Botox Cosmétique sont une dysphagie légère chez 3 sujets (0,9 %) et une parésie faciale légère chez 2 sujets (0,6 %).

Aucun changement n'a été observé dans le profil d'innocuité global de Botox Cosmétique avec l'administration répétée (jusqu'à 4 traitements).

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Les effets indésirables signalés comme étant liés au traitement, et observés chez 1 à 3 % des patients traités par Botox Cosmétique, sont indiqués ci-dessous :

**Troubles gastro-intestinaux :** Nausées (1,0 %)

**Troubles généraux et affections au point d'administration :** Douleur faciale (2,2 %), douleur, sensation de brûlure ou picotement au point d'injection (2,5 %), œdème au point d'injection (1,5 %), ecchymoses (1,0 %)

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Faiblesse musculaire locale (1,7 %)

**Troubles du système nerveux :** Paresthésie (1,0 %)

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Érythème (1,7 %), resserrement de la peau (y compris l'effet Méphisto) (1,0 %)

### **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, peu importe l'indication, 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 débilites 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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) :  
dénervation/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, urticarien, 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.

Des cas de lagophtalmie ont été signalés après l'injection de Botox Cosmétique dans les sillons intersourciliers ou les pattes-d'oie.

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**

Les médicaments énumérés dans ce tableau le sont sur la base des études menées sur les interactions médicamenteuses, du signalement d'interactions médicamenteuses ou d'interactions potentielles selon

l'importance et la gravité de l'interaction (dans le cas des médicaments déterminés comme étant contre-indiqués).

**Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Dénomination commune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Source des données | Effet                                                                             | Commentaire clinique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aminosides, spectinomycine ou autres produits médicaux 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 anticholinestérases). | 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 Cosmétique en association avec les aminosides (comme la streptomycine, la tobramycine, la néomycine, la gentamicine, la nétilmicine, la kanamycine ou l'amikacine), la spectinomycine, les polymyxines, les tétracyclines, la lincomycine ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire. |
| Différents sérotypes de neurotoxine botulinique                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 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 laboratoires n'ont pas été établis.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Botox Cosmétique 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 Cosmétique 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 Cosmétique 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 Cosmétique.

La principale étape de la procédure relative à la libération des lots de Botox Cosmétique 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 Cosmétique d'AbbVie. Une unité Allergan correspond à la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) 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 Cosmétique 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 Cosmétique est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines-neurotoxine.

### 10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude pharmacodynamique n'a été effectuée à titre officiel avec Botox Cosmétique.

### 10.3 Pharmacocinétique

On croit que seule une faible quantité de la dose thérapeutique de Botox Cosmétique passe dans la circulation générale. On ne s'attend pas à ce que Botox Cosmétique se retrouve dans le sang périphérique à un niveau mesurable après l'injection du médicament par voie intramusculaire 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 Cosmétique doit être administré au plus tard 24 heures après avoir été retiré du congélateur et reconstitué.
- Pendant ces 24 heures, la solution reconstituée de Botox Cosmétique doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- La solution reconstituée doit être limpide, incolore et exempte de particules.
- 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 et masse moléculaire : La composition en acides aminés du complexe de neurotoxine (basée sur la moyenne de 3 dosages indépendants) est la suivante :

Asx<sub>1442</sub>Thr<sub>485</sub>Ser<sub>531</sub>Glx<sub>719</sub>Pro<sub>237</sub>Gly<sub>395</sub>Ala<sub>341</sub>Val<sub>390</sub>Cys<sub>103</sub>Met<sub>84</sub>Ile<sub>644</sub>Leu<sub>718</sub>Tyr<sub>499</sub>Phe<sub>356</sub>Lys<sub>486</sub>His<sub>47</sub>Arg<sub>241</sub>Trp<sub>115</sub> où Asx représente un mélange d'Asn et d'Asp et Glx représente un mélange de Gln et de Glu.

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 Leu<sub>438</sub> - Lys<sub>447</sub>, sont retirés pendant la césure.

La principale étape de la procédure relative à la libération des lots de Botox Cosmétique® 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 Cosmétique d'AbbVie. Une unité Allergan correspond à la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) 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 Cosmétique 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 Cosmétique est d'environ 20 unités par nanogramme de complexe protéines-neurotoxine.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études sur l'efficacité et l'innocuité par indication

##### Rides de la partie supérieure du visage

##### Sillons intersourciliers (rides de la glabella ou rides du lion)

Dans le cadre d'une étude clinique, l'innocuité et l'efficacité de Botox Cosmétique ont été comparées à celles d'un placebo pour le traitement des sillons intersourciliers. Botox Cosmétique a été administré à 203 patients en un seul traitement sous forme d'injections intramusculaires effectuées à 5 endroits, dont 2 injections dans chaque muscle sourcilier et 1 injection dans le muscle procérus. Une dose de 0,1 mL (4 unités) était administrée à chaque injection, pour une dose totale de 0,5 mL (20 unités).

#### On a tiré les conclusions suivantes d'une étude sur le traitement des sillons intersourciliers :

- Plus de 80 % des patients ont répondu au traitement selon les données recueillies par les chercheurs, et plus de 90 %, selon l'auto-évaluation des patients.
- Dans le cas des 2 principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité, soit la mesure de la profondeur des sillons intersourciliers au froncement maximum des sourcils effectuée par les chercheurs et l'évaluation globale de la nouvelle apparence de leurs sillons intersourciliers effectuée par les patients eux-mêmes, on a noté un taux de réponse significativement plus élevé sur les plans statistique et clinique avec Botox Cosmétique qu'avec le placebo à tout moment entre le 7<sup>e</sup> et le 120<sup>e</sup> jour ( $p < 0,001$ ).
- En ce qui concerne la mesure de la profondeur des sillons intersourciliers au repos effectuée par les chercheurs, le taux de réponse était nettement plus élevé avec Botox Cosmétique qu'avec le placebo, et ce, en tout temps au cours de l'étude.
- Les analyses en sous-groupes des principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité par groupe d'âge (50 ans et moins et 51 ans et plus) et par chercheur ont donné des résultats similaires à ceux obtenus pour l'ensemble de la population étudiée.
- Les patients ont donné une cote plus élevée que les chercheurs à l'amélioration obtenue, particulièrement vers la fin de l'étude. Au 120<sup>e</sup> jour, 44,1 % des patients notaient une amélioration au moins modérée de leur apparence.
- Dans cette étude, il a été démontré que Botox Cosmétique était bien toléré et ne provoquait aucun effet indésirable grave lié au traitement.

#### **Rides horizontales du front**

L'innocuité et l'efficacité de Botox Cosmétique dans le traitement des rides horizontales du front ont été décrites dans des études cliniques dont les résultats ont été publiés. Botox Cosmétique a été administré à 59 patients en un seul traitement sous forme d'injections intramusculaires effectuées dans le muscle frontal, à des doses de 8, 16 et 24 unités.

Dans le cadre de l'étude menée pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Botox Cosmétique dans le traitement des rides horizontales du front, on a tiré les conclusions suivantes :

- Environ 90 % des patients ont répondu au traitement selon les données recueillies par les chercheurs, et jusqu'à 75 à 80 %, selon l'auto-évaluation des patients.
- Chez les 3 groupes traités par Botox Cosmétique, une diminution de la profondeur des rides horizontales a été observée à la fois lorsque les muscles étaient contractés et lorsqu'ils étaient au repos.
- L'amélioration de l'élévation maximale des sourcils semblait nettement être fonction de la dose. En effet, après 16 semaines, un observateur qualifié notait que 53 % des patients du groupe ayant reçu 24 unités montraient une amélioration, comparativement à 15 % des patients du groupe ayant reçu 8 unités.
- Le retour à l'apparence initiale des rides semblait nettement être fonction de la dose. En effet, après 16 semaines, un observateur qualifié notait un retour à l'apparence initiale des rides chez 35 % des patients du groupe ayant reçu 24 unités et chez 75 % des patients du groupe ayant reçu 8 unités.

- Dans cette étude, il a été montré que Botox Cosmétique était bien toléré et ne provoquait aucun effet indésirable grave lié au traitement. Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement étaient la céphalée, la douleur localisée et l'enflure attribuables à l'injection.

### **Rides de la commissure externe des paupières (pattes-d'oie)**

Dans une autre étude clinique dont les résultats ont été publiés, l'innocuité et l'efficacité de Botox Cosmétique dans le traitement des rides de la commissure externe des paupières (pattes-d'oie) ont été comparées à celles d'un placebo. Une seule injection de l'une des 3 doses (6, 12 et 18 unités) de Botox Cosmétique a été administrée à 60 patients sur un côté du muscle orbiculaire de l'œil, alors que le placebo leur a été injecté du côté opposé. Dans une deuxième étude menée sur le traitement des rides de la commissure externe des paupières, Botox Cosmétique (de 5 à 15 unités) a été injecté de chaque côté à 80 patients.

Dans les études cliniques sur le traitement des rides de la commissure externe des paupières (pattes-d'oie) dont les résultats ont été publiés, on a tiré les conclusions suivantes :

- À toutes les doses, Botox Cosmétique a été associé à un taux de réussite plus élevé que le placebo, selon les observateurs qualifiés et les patients.
- Quatre semaines après l'injection, de 89 à 95 % des patients traités par Botox Cosmétique avaient bien répondu au traitement selon les chercheurs et de 60 à 80 % des patients avaient signalé la réussite du traitement, comparativement à environ 5 à 15 % et 15 à 45 %, respectivement, des patients ayant reçu le placebo.
- Aucun lien évident entre la dose et la réponse n'a été observé.
- Les bienfaits de la deuxième injection ont duré plus longtemps que ceux de la première. Le taux de réussite d'une deuxième injection a atteint 100 % chez les groupes recevant 12 et 18 unités et, après 16 semaines, la réussite du traitement a été constatée chez environ 80 % des patients de tous les groupes.
- Des sondages menés auprès des patients ont révélé que ceux-ci étaient très satisfaits de leur traitement par Botox Cosmétique, 89 % d'entre eux se disant satisfaits ou très satisfaits et 93 % indiquant qu'ils se feraient traiter de nouveau.
- Botox Cosmétique a été bien toléré. Aucun effet indésirable grave ou sévère n'a été signalé. Les ecchymoses ont été l'effet indésirable le plus fréquent associé au traitement, et l'incidence de cet effet était similaire chez les patients ayant reçu le placebo.

### **Hypertonie musculaire dans la partie inférieure du visage**

#### **Hypertonie du muscle peaucier du cou**

La capacité de Botox Cosmétique à atténuer une hypertonie du muscle peaucier du cou modérée à marquée a été évaluée dans le cadre de 2 études de phase III multicentriques, comparatives avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu (408 sujets traités par Botox Cosmétique et 426 sujets ayant reçu le placebo). Les sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir un seul traitement par Botox Cosmétique (26, 31 ou 36 unités selon le degré d'hypertonie initial) ou le placebo.

Le paramètre d'évaluation de l'efficacité principal était le degré d'hypertonie du muscle peaucier du cou lorsque le muscle est contracté au maximum, évalué à l'aide de l'échelle C-APPS (*Clinician Allergan Platysma Prominence Scale* [échelle d'Allergan pour l'évaluation de l'hypertonie du muscle peaucier du

cou par le clinicien]) et de l'échelle P-APPS (*Participant Allergan Platysma Prominence Scale* [échelle d'Allergan pour l'évaluation de l'hypertonie du muscle peaucier du cou par le participant]), toutes deux à 5 grades. Les 5 grades des 2 échelles sont les suivants : 1 = minime, 2 = légère, 3 = modérée, 4 = marquée, 5 = extrême. Les évaluations à l'aide des échelles C-APPS et P-APPS ont été réalisées de façon indépendante. Ce paramètre a été évalué 14 jours après le premier traitement.

**Tableau 7 – Grades et description de l'hypertonie du muscle peaucier du cou (par côté)**

| Grade | Description du degré d'hypertonie par côté                                                                                   |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Minime; aucune bande musculaire visible au niveau du cou et aucun effet sur la définition du contour de la mâchoire          |
| 2     | Légère; bandes musculaires visibles au niveau du cou, mais aucun effet sur la définition du contour de la mâchoire           |
| 3     | Modérée; 1 bande musculaire continue visible au niveau du cou ayant un effet sur la définition du contour de la mâchoire     |
| 4     | Marquée; 2 bandes musculaires continues visibles au niveau du cou ayant un effet sur la définition du contour de la mâchoire |
| 5     | Extrême; 3 bandes musculaires ou plus visibles au niveau du cou ayant un effet sur la définition du contour de la mâchoire   |

Le paramètre d'évaluation de l'efficacité principal était composite et se définissait comme l'atteinte du grade 1 ou 2 (hypertonie minime ou légère) et une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au début de l'étude du degré d'hypertonie du muscle peaucier du cou lorsque le muscle est contracté au maximum, tel qu'évalué par le chercheur et par le sujet au jour 14. Le pourcentage de répondants a été plus important dans le groupe traité par Botox Cosmétique que dans le groupe placebo au jour 14 ( $p < 0,0001$  pour les études 1 et 2) (Error! Reference source not found.).

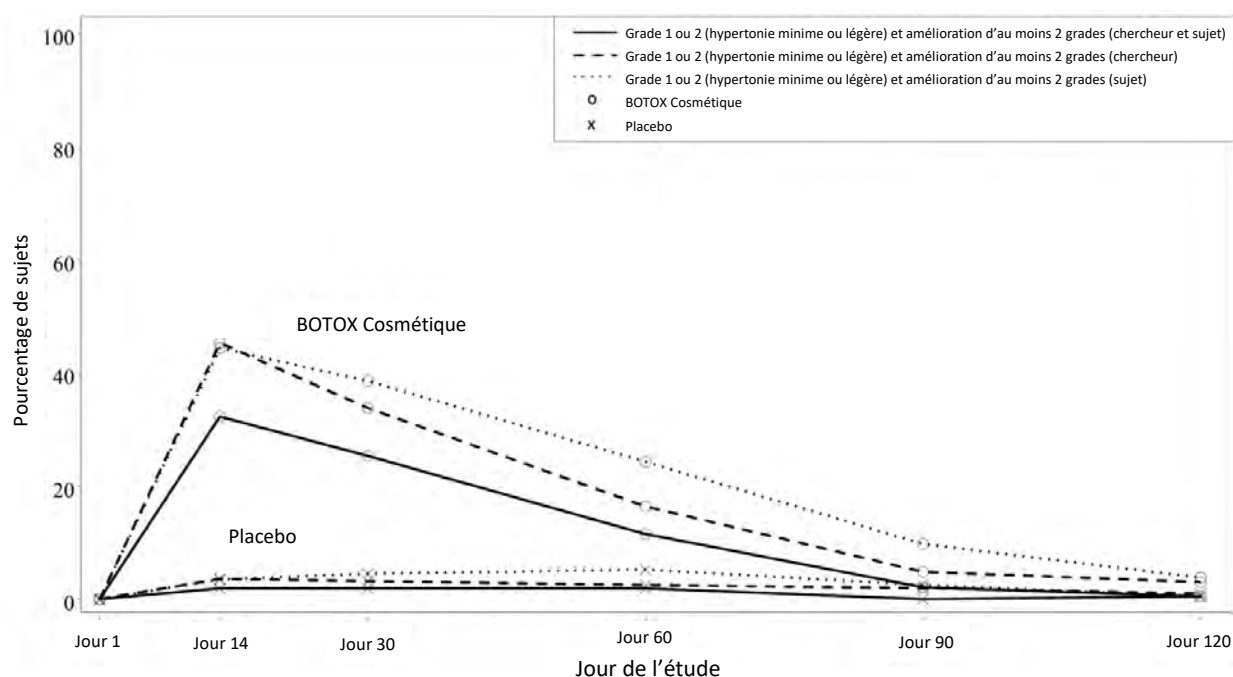
**Tableau 8 – Études 1 et 2 : nombre et pourcentage de sujets ayant atteint le grade 1 ou 2 (hypertonie minime ou légère) et obtenu une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au début de l'étude d'après l'évaluation du degré d'hypertonie du muscle peaucier du cou par le chercheur et par le sujet lorsque la contraction du muscle est maximale, au jour 14**

|                                                                     | Étude 1                                                             |                               |                                                                     | Étude 2                                                             |                               |                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Botox<br>Cosmétique<br>26, 31 ou<br>36 unités<br>(N = 199)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 209)<br>n (%) | Différence<br>(%)<br>(IC à<br>95 %) <sup>b</sup><br>Valeur <i>p</i> | Botox<br>Cosmétique<br>26, 31 ou<br>36 unités<br>(N = 209)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 217)<br>n (%) | Différence<br>(%)<br>(IC à<br>95 %) <sup>b</sup><br>Valeur <i>p</i> |
| Amélioration<br>≥ 2 grades<br>(paramètre<br>composite) <sup>a</sup> | 64<br>(32,3 %)                                                      | 4<br>(1,9 %)                  | 30,4 %<br>(23,5 % à<br>37,2 %)                                      | 66<br>(31,4 %)                                                      | 1<br>(0,5 %)                  | 30,9 %<br>(24,5 % à<br>37,4 %)                                      |

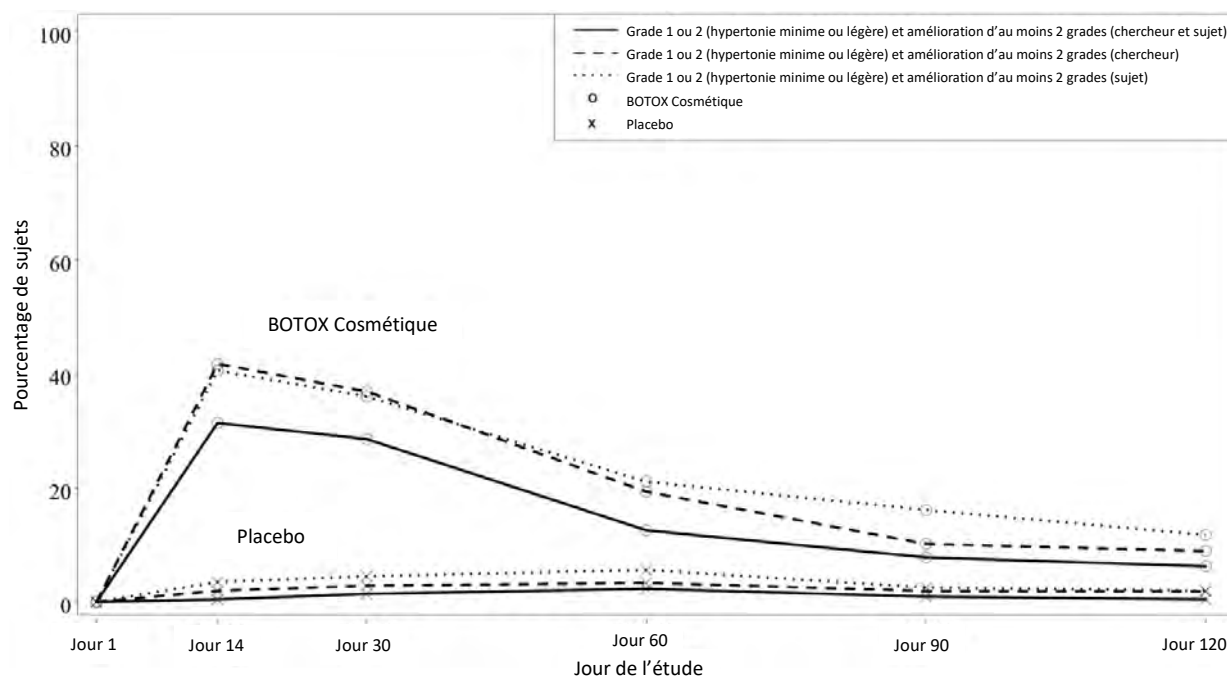
|                               |                 |               |                                  |                 |               |                                  |
|-------------------------------|-----------------|---------------|----------------------------------|-----------------|---------------|----------------------------------|
|                               |                 |               | $p < 0,0001$                     |                 |               | $p < 0,0001$                     |
| Hypertonie minimale ou légère |                 |               |                                  |                 |               |                                  |
| Évaluation du chercheur       | 113<br>(56,9 %) | 12<br>(5,8 %) | 51,1 %<br>(43,3 % à 63,9 %)<br>- | 101<br>(48,3 %) | 7<br>(3,0 %)  | 45,3 %<br>(38,0 % à 52,6 %)<br>- |
| Évaluation du sujet           | 103<br>(51,7 %) | 11<br>(5,1 %) | 46,6 %<br>(39,0 % à 54,3 %)<br>- | 99<br>(47,1 %)  | 11<br>(5,1 %) | 42,0 %<br>(34,4 % à 49,6 %)<br>- |

- Obtention d'une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au début de l'étude selon l'évaluation du chercheur et du sujet, et atteinte du grade 1 ou 2 au jour 14 (paramètre composite).
- Différence entre le groupe traité par Botox Cosmétique et le groupe placebo (intervalle de confiance [IC] à 95 %)

### Étude 1



## Étude 2



**Figure 3 : Études 1 et 2 – pourcentage de sujets ayant atteint le grade 1 ou 2 (hypertonie minime ou légère) et obtenu une amélioration d'au moins 2 grades par rapport au début de l'étude d'après l'évaluation du degré d'hypertonie du muscle peaucier du cou par le chercheur et par le sujet lorsque la contraction du muscle est maximale au fil du temps**

Les sujets admissibles qui avaient terminé l'étude 1 avaient la possibilité de participer à une étude de prolongation ouverte et de recevoir jusqu'à 3 traitements supplémentaires par Botox Cosmétique pour l'hypertonie du muscle peaucier du cou. Le principal objectif de cette étude était l'évaluation de l'innocuité du produit; aucune analyse statistique officielle visant l'évaluation de l'efficacité n'était prévue. Les tendances relatives à l'efficacité observées chez ces sujets ont été similaires avec chaque traitement subséquent par Botox Cosmétique, en ce qui concerne le degré d'hypertonie du muscle peaucier du cou, la satisfaction à l'égard du traitement et l'embarras ressenti à cause de l'apparence du contour de la mâchoire et des bandes verticales du cou.

Dans les études pivots, 3,6 % des sujets (30/834) étaient âgés de 65 ans ou plus. Le taux de réponse s'est avéré plus élevé chez les sujets âgés de moins de 65 ans (32,4 %) que chez ceux âgés de 65 ans ou plus (15,4 %).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé 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 Cosmétique 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 Cosmétique (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 maximum 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 Cosmétique 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 Cosmétique. 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.

#### Cancérogénicité

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

#### Génotoxicité

Botox Cosmétique ne s'est pas révélé mutagène lors du test d'Ames (test de mutagenicité 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 Cosmétique 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 Cosmétique, 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 chez la souris à des doses de Botox Cosmétique allant jusqu'à 6 à 7 fois la dose maximale prévue chez l'humain.

Les effets tératogènes de Botox Cosmétique ont été évalués chez la souris, le rat et le lapin. Aucun effet tératogène n'a été observé après l'injection par voie intramusculaire de doses de 4 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<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> jour de la gestation et de doses de 2 unités/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation. Chez les lapines, des injections quotidiennes de doses de 0,5 unité/kg/jour (du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation) et de 4 et 6 unités/kg (au 6<sup>e</sup> et au 13<sup>e</sup> 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 Cosmétique.

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Les effets de Botox Cosmétique sur la reproduction et le développement ont été évalués chez la rate à des doses de 4, 8 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 Cosmétique par voie intramusculaire à des doses de 4 unités/kg ou plus au 5<sup>e</sup> et au 13<sup>e</sup> jour de la gestation présumée et au 7<sup>e</sup> jour de la lactation. Aucun effet sur la reproduction maternelle n'a été observé à la dose la plus élevée administrée, soit 16 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 Cosmétique pour la fertilité et la reproduction a été effectuée chez le rat. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé après l'injection intramusculaire de doses de Botox Cosmétique de 4 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 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 Cosmétique 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 Cosmétique 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 Cosmétique était de 8 unités/kg. Des effets pharmacologiques locaux ont été observés chez tous les animaux traités par Botox Cosmétique 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<sup>e</sup> jour après la naissance, une injection de Botox Cosmétique par voie intramusculaire toutes les 2 semaines pendant 3 mois à une dose de 8, 16 ou 24 unités/kg, une modification de la taille et 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 COSMÉTIQUE®**

#### **onabotulinumtoxinA pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir Botox Cosmétique 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 Cosmétique 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 Cosmétique doit être administré uniquement par un professionnel de la santé dûment formé et 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 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 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 ou les jambes. Les symptômes peuvent également se manifester chez les adultes atteints de certaines affections, comme des troubles musculaires.

#### **Pourquoi utilise-t-on Botox Cosmétique?**

Botox Cosmétique est utilisé chez les adultes pour :

- traiter les rides de la partie supérieure du visage, y compris les rides du front, les pattes-d'oie et les sillons intersourciliers (rides de la glabelle ou rides du lion);
- atténuer l'apparence des bandes musculaires (cordes platysmales) qui segmentent verticalement le cou et qui relient la mâchoire et la base du cou, ce qu'on appelle l'hypertonie du muscle peaucier du cou (platysma).

#### **Comment Botox Cosmétique agit-il?**

Botox Cosmétique est un relaxant musculaire. Lorsqu'il est injecté dans des muscles, il bloque partiellement la transmission des signaux (influx) nerveux à ces muscles. Il réduit également la capacité de mouvement de ces muscles. Cela entraîne une relaxation musculaire qui disparaît au fil du temps.

### **Quels sont les ingrédients de Botox Cosmétique?**

Ingrédient médicinal : onabotulinumtoxinA.

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

### **Botox Cosmétique se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

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

### **N'utilisez pas Botox Cosmétique 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 destiné à recevoir une injection de Botox Cosmétique;
- vous présentez un trouble musculaire, comme la myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton ou la sclérose latérale amyotrophique.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Botox Cosmétique, 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 Cosmétique;
- si vous avez une infection à l'un des points d'injection prévus;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale (administration d'un médicament qui réduit la sensibilité à la douleur);
- si vous prenez ou pourriez prendre des antibiotiques, en particulier des aminosides;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir pendant le traitement. L'administration de Botox Cosmétique à des lapines en gestation a provoqué des avortements spontanés et des anomalies congénitales;
- si vous allaitez. On ne sait pas encore si ce médicament passe dans le lait humain et s'il peut être transmis à votre bébé.

Botox Cosmétique doit être administré par injection intramusculaire seulement.

### **Autres mises en garde**

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

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

**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 Cosmétique :**

L'effet de Botox Cosmétique peut être amplifié par l'administration concomitante 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 Cosmétique s'administre-t-il?**

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

- Par injection intramusculaire

**Dose habituelle**

Botox Cosmétique est injecté dans les muscles (voie intramusculaire). Le médicament est injecté directement dans la région du corps concernée. Le professionnel de la santé injecte habituellement Botox Cosmétique dans plusieurs points à l'intérieur de la région concernée.

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

La quantité de médicament qui vous sera injectée et la durée de l'effet dépendent de la raison pour laquelle vous recevez Botox Cosmétique (les rides du front, les pattes-d'oie, les sillons intersourciliers, l'hypertonie du muscle peaucier du cou, ou toute combinaison de ces raisons). Par conséquent, votre professionnel de la santé décidera en quelle quantité, à quelle fréquence et dans quel(s) muscle(s) Botox Cosmétique sera administré. Votre professionnel de la santé devra administrer la plus faible dose efficace en fonction de la région à traiter. Au besoin, la dose peut être augmentée lors des traitements subséquents.

Les effets durent environ 4 mois dans le cas des rides de la partie supérieure du visage et de l'hypertonie du muscle peaucier du cou. Vous ne pourrez pas recevoir un autre traitement avant 3 mois.

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

**Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Botox Cosmétique, 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.

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

Lorsque vous recevez Botox Cosmétique, 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 Cosmétique; 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).

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

Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans les études cliniques sur les rides de la partie supérieure du visage : mal de tête, affaissement des paupières, enflure des paupières, modification de la forme des paupières, ecchymoses (bleus) sous la peau, douleur ou démangeaisons au front, vision double, sourire asymétrique, resserrement de la peau (y compris le soulèvement de la partie extérieure des sourcils), douleur au visage, douleur, sensation de brûlure ou picotement au point d'injection, enflure au point d'injection, nausées, faiblesse musculaire localisée, rougeur de la peau et sensation anormale.

L'effet secondaire suivant a été rapporté dans les études cliniques sur l'hypertonie du muscle peaucier du cou : faiblesse des muscles du visage.

On a signalé de rares cas (< 0,1 %) des réactions suivantes depuis la commercialisation de Botox Cosmétique : éruption cutanée, démangeaisons, réaction allergique (dont l'anaphylaxie), dysphagie, insuffisance respiratoire, convulsions, paralysie faciale, sécheresse de la bouche, douleur abdominale, anorexie, diarrhée, vomissements, troubles oculaires (glaucome, vision double, vision floue, diminution de la vision, sécheresse oculaire), troubles de l'ouïe (perte de l'audition, acouphènes), engourdissement du visage, secousses musculaires localisées, fatigue. Après des traitements par la toxine botulinique, 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.

Une enflure de la paupière a été signalée à la suite d'injections pratiquées autour de l'œil.

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/meffect-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/meffect-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 Cosmétique :

- 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](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)) ou le site Web du fabricant [www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 9 avril 2025

© 2025 AbbVie. Tous droits réservés.

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