Botox

RÉSUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BOTOX 100 Unités Allergan poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

toxine botulique* de type A, 100 unités Allergan/flacon
* de *Clostridium botulinum*
Les unités de toxine botulique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.
Poudre blanche.
BOTOX apparaît comme un fin dépôt blanc qui peut être difficile à voir à la base du flacon.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Affections neurologiques :

BOTOX est indiqué pour le traitement symptomatique de :

- **Spasticité focale** de la de cheville et du pied chez **les patients pédiatriques ambulatoires atteints d'infirmité motrice cérébrale,** âgés de deux ans ou plus, en complément d'une thérapie de réadaptation.
- **Spasticité focale** du poignet et de la main chez **l'adulte** après un **AVC**.
- **Spasticité focale** de la cheville et du pied chez **l'adulte** après un **AVC** (voir rubrique 4.4).
- **Blépharospasme**, **spasme hémifacial** et dystonies focales associées.
- **Dystonie cervicale** (torticolis spasmodique).
- Soulagement des symptômes chez les adultes répondant aux critères **de la migraine chronique** (céphalée au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 jours avec migraine) chez les patients qui ont mal répondu ou sont intolérants aux médicaments prophylactiques de la migraine (voir rubrique 4.4).

BOTOX est indiqué pour le traitement de :

Affections vésicales :

- **Vessie hyperactive idiopathique** avec symptômes d'incontinence urinaire, urgence mictionnelle et mictions fréquentes chez des patients adultes qui présentent une réponse inadéquate aux médicaments anticholinergiques ou qui ne les tolèrent pas.
- Incontinence urinaire chez l'adulte avec **hyperactivité neurogène du détrusor** résultant d'une vessie neurogène due à une lésion de la moelle épinière cervicale inférieure stabilisée ou à une sclérose en plaques.

Affections de la peau et des appendices cutanés

- **Hyperhidrose axillaire** primaire sévère persistante, ayant un retentissement sur la vie quotidienne et résistant aux traitements topiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les unités de toxine botulique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre.
Les doses recommandées en unités Allergan sont différentes d'autres préparations de toxine botulique.

La migraine chronique doit être diagnostiquée par un neurologue spécialisé dans le traitement de la migraine chronique et BOTOX doit être exclusivement administré sous la supervision d'un tel neurologue.

Patients âgés

Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est nécessaire pour l'utilisation chez les personnes âgées. Le dosage initial doit commencer à la dose minimale recommandée pour l'indication spécifique. Pour les injections répétées, il est recommandé d'administrer la dose efficace la plus faible avec l'intervalle le plus long cliniquement indiqué entre les injections.. Il faut traiter avec prudence les patients âgés ayant des antécédents médicaux significatifs et prenant des médicaments concomitants. Il existe des données cliniques limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans traités avec BOTOX pour la spasticité des membres supérieurs et inférieurs après un AVC. Voir les sections 4.4, 4.8 et 5.1 pour plus d'informations.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BOTOX dans d'autres indications que celles décrites dans la rubrique 4.1 pour la population pédiatrique n'ont pas été établies. Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour d'autres indications que la spasticité focale pédiatrique associée à une infirmité motrice cérébrale. Pour cette indication, BOTOX ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans l'évaluation et le traitement de la spasticité focale pédiatrique et dans le cadre d'un programme structuré de réadaptation.

Les données actuellement disponibles dans la population pédiatrique sont décrites dans les rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1 comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

• Blépharospasme/Spasme hémifacial	12 ans (voir rubriques 4.4 et 4.8)
• Dystonie cervicale	12 ans (voir rubriques 4.4 et 4.8)
• Spasticité focale pédiatrique	2 ans (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8)
• Hyperhidrose axillaire primaire	12 ans (expérience limitée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).
• Hyperactivité neurogène du détrusor chez les patients pédiatriques	5 à 17 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1)
• Vessie hyperactive chez les patients pédiatriques	12 à 17 ans (voir rubriques 4.8 et 5.1)

L'information suivante est importante :

Si l'on utilise des flacons de BOTOX de dosages différents au cours d'une même procédure d'injection, il faut veiller à utiliser la quantité correcte de diluant pour reconstituer un nombre donné d'unités par 0,1 ml. La quantité de diluant varie selon que l'on utilise BOTOX 50 Unités Allergan, BOTOX 100 Unités Allergan ou BOTOX 200 Unités Allergan. Une étiquette correcte doit donc être apposée sur chaque seringue.

BOTOX ne doit être reconstitué qu'avec une solution stérile sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Il faut prélever dans une seringue la quantité correcte de diluant (voir le tableau de dilution à la rubrique 6.6).

Ce produit est à usage unique et toute solution non utilisée éventuelle doit être éliminée.

Pour les instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des flacons, voir rubrique 6.6.

Mode d'administration

Pour chaque indication, se reporter aux recommandations spécifiques décrites ci-dessous.
Le traitement par BOTOX sera exclusivement administré par des médecins disposant des qualifications et de l'expérience appropriées pour le traitement, et disposant du matériel nécessaire.

Les doses optimales et le nombre de sites d'injection par muscle généralement valables n'ont pas été établis pour toutes les indications. Dans ces cas, les schémas thérapeutiques individuels doivent donc être établis par le médecin. Les doses optimales doivent être déterminées par titration pour chaque patient, sans dépasser la dose maximale recommandée.

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Spasticité focale des membres inférieurs chez les patients pédiatriques

Aiguille recommandée :

Aiguille stérile de taille appropriée. La longueur de l'aiguille doit être déterminée en fonction de l'emplacement et de la profondeur du muscle.

Instruction d'administration :

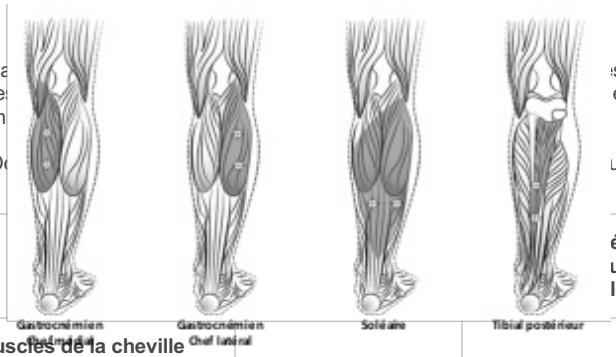
Il est recommandé de localiser les muscles concernés à l'aide de techniques telles que le guidage électromyographique à l'aiguille (EMG), la stimulation nerveuse ou l'échographie. Avant l'injection, une anesthésie locale ou une anesthésie locale combinée à une sédation minimale ou modérée peut être utilisée, selon la pratique locale de l'institution. La sécurité et l'efficacité de BOTOX dans le traitement de la spasticité pédiatrique n'ont pas été évaluées sous anesthésie générale ou sédation/analgésie profonde.

Le diagramme suivant indique les sites d'injection pour la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant :

Dose recommandée :

La
s inférieurs chez
les
entre les
m

D
urs chez l'enfant



		és/kg** unités le)	Nombre de Sites d'injection
Muscles de la cheville obligatoires Gastrocnémien chef médial	1 Unité/kg (37.5 Unités)	2 Unités/kg (75 Unités)	2
Gastrocnémien chef latéral	1 Unité/kg (37.5 Unités)	2 Unités/kg (75 Unités)	2
Soléaire	1 Unité/kg (37.5 Unités)	2 Unités/kg (75 Unités)	2
Tibial postérieur	1 Unité/kg (37.5 Unités)	2 Unités/kg (75 Unités)	2

* n'a pas dépassé une dose totale de 150 unités
** n'a pas dépassé une dose totale de 300 unités

Dose totale maximale :

La dose totale de BOTOX administrée par séance de traitement dans le membre inférieur ne doit pas dépasser 8 unités/kg de poids corporel ou 300 unités, selon la plus faible des deux. Si le médecin traitant le juge approprié, il faut envisager de répéter l'injection lorsque l'effet clinique de l'injection précédente a diminué, au plus tôt 12 semaines après l'injection précédente. Lors du traitement des deux membres inférieurs, la dose totale ne doit pas dépasser la plus faible des deux valeurs suivantes : 10 unités/kg de poids corporel ou 340 unités, dans un intervalle de 12 semaines.

Informations complémentaires :

Le traitement par BOTOX n'est pas destiné à se substituer aux schémas de réadaptation conventionnels. L'amélioration clinique s'observe généralement au cours des deux premières semaines suivant l'injection. Le traitement doit être répété si l'effet clinique de l'injection précédente diminue, mais il faut respecter un intervalle d'au moins trois mois entre les administrations.

Spasticité focale des membres supérieurs associée à un AVC chez l'adulte

Aiguille recommandée : Aiguille stérile de 25, 27 ou 30 gauges. La longueur de l'aiguille doit être déterminée en fonction de la localisation et de la profondeur du muscle.

Instruction d'administration : Pour localiser les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse ou échographie peut être utile. L'injection de BOTOX dans plusieurs sites permet d'obtenir un contact plus uniforme avec les zones d'innervation du muscle, ce qui est particulièrement utile dans les gros muscles.

Le diagramme suivant indique les sites d'injection pour la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte :



Dose recommandée : La dose recommandée pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les adultes est de maximum 240 unités répartie entre les muscles affectés, tel qu'indiqué dans le tableau suivant. La dose maximale pour un traitement est de 240 unités.

La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque patient en fonction de la taille, du nombre et de la localisation des muscles concernés, de la sévérité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale et de la réponse du patient aux traitements antérieurs.

Muscle	**Dose recommandée ; nombre de sites**
Avant-bras Pronator quadratus (m. carré pronateur)	10 – 50 unités ; 1 site
Poignet Flexor carpi radialis (m. grand palmaire) Flexor carpi ulnaris (m. cubital antérieur)	15 – 60 unités ; 1 – 2 sites 10 – 50 unités ; 1 – 2 sites

Doigts/main Flexor digitorum profundus (m. fléchisseur commun profond des doigts) Flexor digitorum sublimis/superficialis (m. fléchisseur commun superficiel des doigts) Muscles lombricaux* Muscles interosseux*	 15 – 50 unités ; 1 – 2 sites 15 – 50 unités ; 1 – 2 sites 5 – 10 unités ; 1 site 5 – 10 unités ; 1 site

Pouce Adductor pollicis (m. adducteur du pouce) Flexor pollicis longus (m. long fléchisseur propre du pouce) Flexor pollicis brevis (m. court fléchisseur propre du pouce) Opponens pollicis (m. opposant du pouce)	 20 unités ; 1 – 2 sites 20 unités ; 1 – 2 sites 5 – 25 unités ; 1 site 5 – 25 unités ; 1 site

*Lors de l'injection dans les muscles lombricaux et/ou interosseux, la dose maximale recommandée est de 50 U par main.

Informations complémentaires :

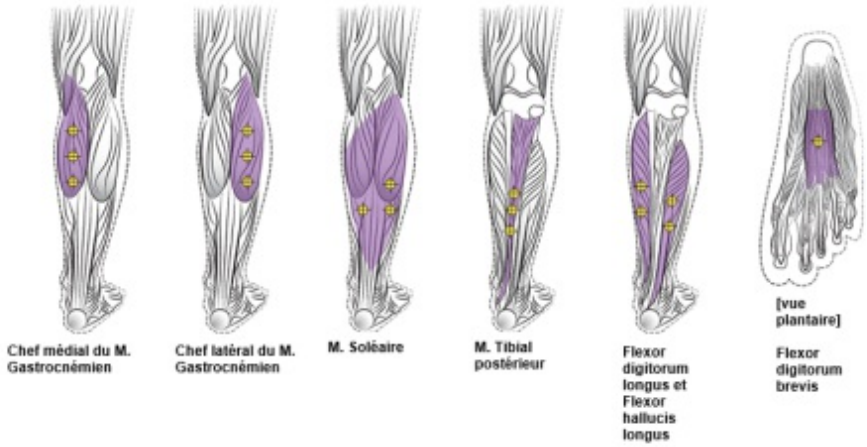
Dans les études cliniques contrôlées, les patients ont été suivis pendant 12 semaines après un seul traitement.
L'amélioration du tonus musculaire s'observait généralement au cours des deux semaines suivant le traitement, avec un effet maximal généralement observé après 4 à 6 semaines. Lors d'une étude d'extension en ouvert, la plupart des patients ont reçu une nouvelle injection après un intervalle de 12 à 16 semaines, lorsque l'effet sur le tonus musculaire avait diminué. Ces patients ont reçu jusqu'à 4 injections avec une dose maximale cumulée de 960 unités, répartie sur une période de 54 semaines. Si le médecin traitant le juge nécessaire, l'injection peut être répétée lorsque l'effet de l'injection précédente a diminué, au plus tôt 12 semaines après l'injection précédente.
Le degré et le type de spasticité musculaire observés au moment de la nouvelle injection nécessiteront peut-être d'adapter la dose de BOTOX et de traiter d'autres muscles. La plus faible dose efficace sera utilisée.

Spasticité focale des membres inférieurs associée à un AVC chez l'adulte

Aiguille recommandée : Aiguille stérile de 25, 27 ou 30 gauges. La longueur de l'aiguille doit être déterminée en fonction de la localisation et de la profondeur du muscle.

Instruction d'administration : La localisation des muscles concernés par guidage électromyographique ou par techniques de stimulation nerveuse peut être utile. Des sites d'injection multiples peuvent permettre à BOTOX d'avoir plus de contact uniforme avec les zones d'innervation du muscle et sont particulièrement utiles pour les muscles de grande taille.

Le schéma suivant indique les sites d'injection pour la spasticité des membres inférieurs chez l'adulte :



Dose recommandée : La dose recommandée pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs impliquant la cheville et le pied chez l'adulte est de 300 à 400 unités réparties sur au maximum 6 muscles, tels qu'indiqués dans le tableau suivant. La dose maximale recommandée par traitement est de 400 unités.

Dosage de BOTOX par muscle pour la spasticité des membres inférieurs chez l'adulte :

Muscle	**Dose recommandée** **Dose totale ; Nombre de sites**
Gastrocnémien Chef médial Chef latéral	 75 unités ; 3 sites 75 unités ; 3 sites
Soléaire	75 unités ; 3 sites
Tibial postérieur	75 unités ; 3 sites
Flexor hallucis longus	50 unités ; 2 sites
Flexor digitorum longus	50 unités ; 2 sites
Flexor digitorum brevis	25 unités ; 1 site

Informations complémentaires : Si le médecin traitant le juge nécessaire, l'injection peut être répétée lorsque l'effet clinique de l'injection précédente a diminué, mais à un intervalle de 12 semaines minimum après la précédente injection.

Blépharospasme/spasme hémifacial

Aiguille recommandée :	Aiguille stérile de 27-30 gauges/0,40-0,30 mm.
Instruction d'administration :	Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire.
Dose recommandée :	La dose initiale recommandée est de 1,25-2,5 unités, injectée dans la partie médiane et latérale du muscle orbiculaire de l'œil de la paupière supérieure et dans la partie latérale du muscle orbiculaire de l'œil de la paupière inférieure. Le produit peut également être injecté dans d'autres sites de l'arcade sourcilière, de la partie latérale du muscle orbiculaire de l'œil et de la zone faciale supérieure si des spasmes gênent la vision.
Dose totale maximale :	La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités par œil. Dans le traitement du blépharospasme, la dose totale ne doit pas dépasser 100 unités toutes les 12 semaines.
Informations complémentaires :	Pour réduire le risque de ptôsis, éviter les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure. Pour réduire le risque de diplopie, éviter les injections dans le muscle médian de la paupière inférieure, ce qui limite la diffusion dans le muscle oblique inférieur. Les schémas ci-dessous indiquent les sites d'injections possibles :

Œil ouvert



Médial

Latéral

Œil fermé



Médial

Latéral

En général, l'effet initial des injections s'observe au bout de trois jours et l'effet maximum est atteint une à deux semaines après le traitement. Chaque traitement dure environ trois mois, après quoi la procédure peut être répétée si nécessaire. Lors des séances de traitement répétées, la dose peut être augmentée jusuq'à deux fois si la réponse au traitement initial est jugée insuffisante. Toutefois, injecter plus de 5 unités par site semble apporter peu de bénéfice supplémentaire. Normalement, l'administration de traitements plus fréquemment qu'une fois tous les trois mois n'induit pas de meilleurs résultats.

Les patients atteints de spasme hémifacial ou de troubles du nerf facial (VII) doivent être traités comme pour un blépharospasme unilatéral, les autres muscles faciaux affectés (notamment le grand zygomatique, orbicularis oris) étant injectés selon les besoins.

Dystonie cervicale

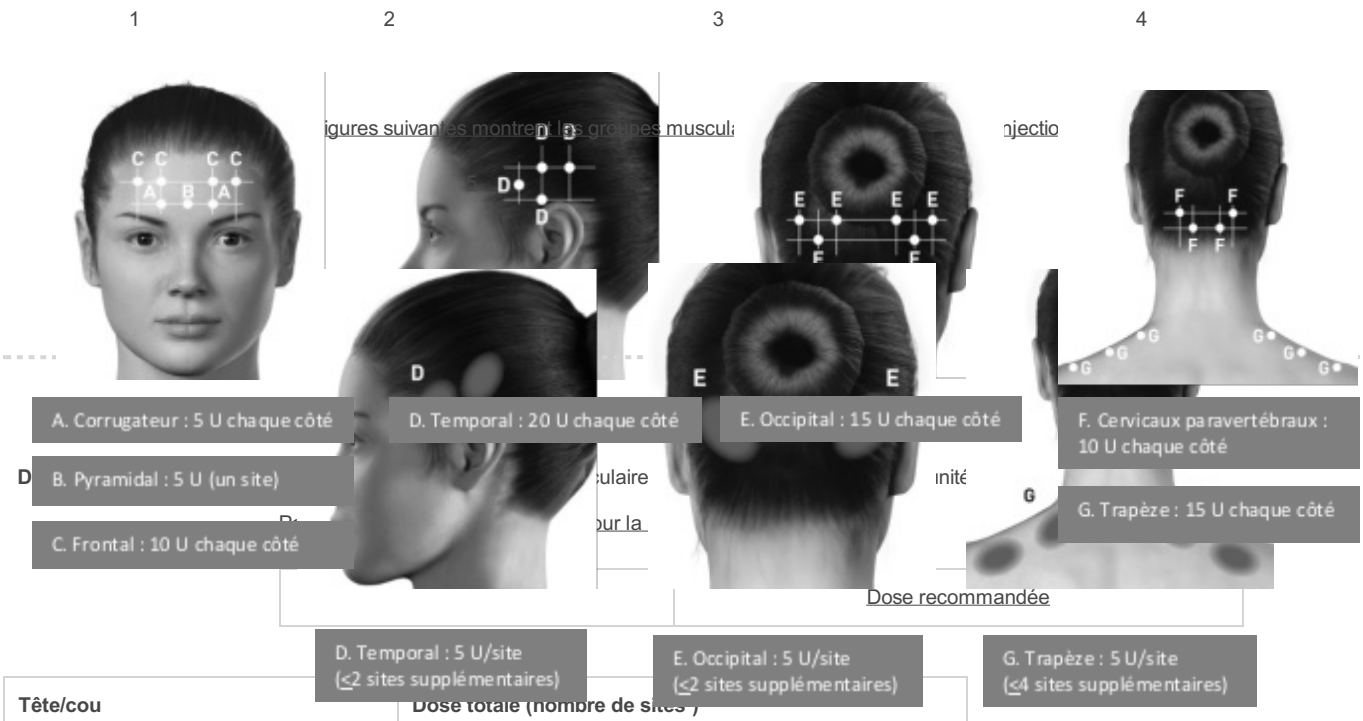
Aiguille recommandée :	Aiguille de taille appropriée (généralement 25-30 gauges/0,50-0,30 mm)
Instruction d'administration :	Dans les études cliniques, le traitement de la dystonie cervicale a généralement consisté en l'injection de BOTOX dans les muscles suivants : sterno-cléido-mastoïdien, angulaire de l'omoplate, scalène, splénius de la tête, semi-épineux, longissimus et/ou trapèze. Cette liste n'est pas exhaustive, car tout muscle qui contrôle la position de la tête peut être atteint et dès lors nécessiter un traitement. La masse musculaire et le degré d'hypertrophie ou d'atrophie sont à prendre en considération dans le choix de la dose. Les modes d'activation musculaire peuvent changer spontanément en cas de dystonie cervicale, sans modification de la présentation clinique de la dystonie. Si les muscles individuels sont difficiles à isoler, les injections doivent être faites sous guidage électromyographique.
Dose recommandée :	Lors de la première séance de traitement, la dose totale injectée ne doit pas dépasser 200 unités. Lors des séances suivantes, la dose sera ajustée en fonction de la réponse initiale. Dans les premiers essais cliniques contrôlés visant à prouver la sécurité et l'efficacité du produit pour le traitement de la dystonie cervicale, les doses de BOTOX reconstitué allaient de 140 à 280 unités. Dans des études plus récentes, les doses allaient de 95 à 360 unités (avec une moyenne de 240 unités environ). Comme pour tout traitement médicamenteux, chez les patients non traités antérieurement par BOTOX, on instaurera le traitement à la plus faible dose efficace. Ne pas dépasser la dose de 50 unités par site. Pour le muscle sterno-cléido-mastoïdien, ne pas injecter plus de 100 unités. Pour réduire au minimum le risque de dysphagie, ne pas injecter dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien de façon bilatérale.
Dose totale maximale :	Ne pas dépasser la dose totale de 300 unités par séance. Le nombre optimal de sites d'injection dépend de la taille du muscle. Ne pas répéter les injections à moins de 10 semaines d'intervalle.
Informations complémentaires :	L'amélioration clinique s'observe généralement au cours des deux semaines suivant l'injection. L'effet clinique maximal clinique s'observe généralement environ six semaines après l'injection. La durée des effets bénéfiques rapportée dans les études cliniques était très variable (de 2 à 33 semaines), la durée étant en général d'environ 12 semaines environ.

Migraine chronique

Aiguille recommandée : Aiguille stérile de 30 gauges, 1,27 cm.

Instruction d'administration : Les injections doivent être réparties sur 7 zones spécifiques des muscles de la tête et du cou, comme l'indique le tableau ci-dessous. Chez les patients dont les muscles du cou sont particulièrement épais, une aiguille de 2,54 cm sera éventuellement nécessaire. À l'exception du muscle pyramidal du nez, pour lequel l'injection doit être réalisée sur 1 site (ligne médiane), l'injection doit être bilatérale pour tous les muscles : elle sera effectuée du côté gauche de la tête et du cou pour la moitié des sites, et du côté droit pour l'autre moitié. En cas de prédominance d'une (ou plusieurs) zone(s) douloureuse(s), il est possible d'effectuer des injections supplémentaires d'un seul côté ou des deux côtés sur un maximum de 3 groupes de muscles spécifiques (occipital, temporal et trapèze), jusqu'à la dose maximale par muscle, indiquée dans le tableau ci-dessous.

Les illustrations suivantes indiquent les sites d'injection :



Tête/cou	Dose totale (nombre de sites*)
	Dose recommandée
Corrugateur**	10 unités (2 sites)
Pyramidal	5 unités (1 site)
Frontal**	20 unités (4 sites)
Temporal**	De 40 unités (8 sites) à 50 unités (jusqu'à 10 sites)
Occipital**	De 30 unités (6 sites) à 40 unités (jusqu'à 8 sites)
Groupe des muscles cervicaux paravertébraux**	20 unités (4 sites)
Trapèze**	De 30 unités (6 sites) à 50 unités (jusqu'à 10 sites)

Fourchette de doses totale :

De 155 unités à 195 unités
De 31 à 39 sites

* 1 site d'injection IM = 0,1 ml = 5 unités de BOTOX
** Dose répartie bilatéralement

Informations complémentaires :

La fréquence recommandée pour le renouvellement du traitement est de toutes les 12 semaines.

AFFECTIONS VÉSICALES :

Les patients ne doivent pas présenter d'infection des voies urinaires au moment du traitement.
Des antibiotiques prophylactiques doivent être administrés 1 à 3 jours avant le traitement, le jour du traitement, puis 1 à 3 jours après le traitement.

Il est recommandé d'interrompre le traitement par agents antiagrégants au moins 3 jours avant la procédure d'injection. Les patients sous anticoagulants doivent être étroitement surveillés afin de réduire le risque d'hémorragie.

Lors de la prise en charge de l'incontinence urinaire, BOTOX doit être administré par des médecins ayant l'expérience de l'évaluation et du traitement de la dysfonction vésicale (par ex. urologues et urogynécologues).

Vessie hyperactive

Aiguille recommandée :

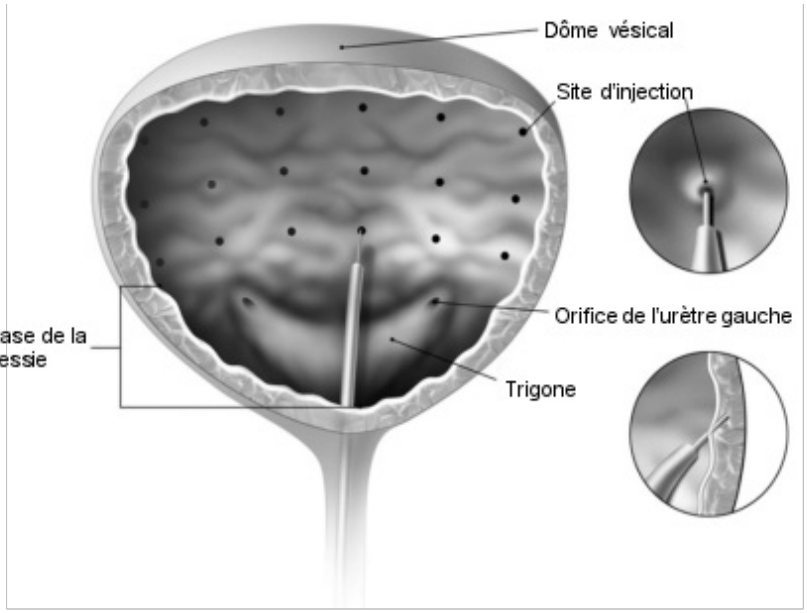
Cystoscope flexible ou rigide. L'aiguille d'injection doit être remplie (amorcée) avec environ 1 ml de BOTOX reconstitué avant le début des injections (en fonction de la longueur de l'aiguille) afin d'éliminer tout air éventuellement présent.

Instruction d'administration :

Avant l'injection, un anesthésique local dilué peut être instillé dans la vessie avec ou sans sédation, conformément à la pratique locale. Si une instillation d'anesthésique local est pratiquée, la vessie doit être drainée et rincée à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium avant les étapes suivantes de la procédure.

Le BOTOX reconstitué (100 unités/10 ml) est injecté dans le muscle détrusor à l'aide d'un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone et la base de la vessie. La vessie doit être instillée avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium pour obtenir une bonne visualisation durant les injections, mais on évitera toute surdistension.

L'aiguille doit être introduite d'environ 2 mm dans le détrusor et les 20 injections de 0,5 ml chacune (volume total de 10 ml) doivent être espacées d'environ 1 cm (voir figure ci-dessous). Pour l'injection finale, on doit injecter environ 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection afin d'administrer toute la dose. Une fois les injections administrées, la solution de chlorure de sodium utilisée pour visualiser la paroi vésicale ne doit pas être drainée, afin de vérifier si les patients peuvent vider leur vessie avant de quitter l'hôpital. Le patient doit rester en observation pendant au moins 30 minutes après l'injection et jusqu'à ce qu'une miction spontanée se soit produite.



Dose recommandée :

La dose recommandée est de 100 unités de BOTOX, sous forme d'injections de 0,5 ml (5 unités) réparties sur 20 sites dans le détrusor.

Informations complémentaires :

Une amélioration clinique peut apparaître en l'espace de 2 semaines. Une réinjection doit être envisagée lorsque l'effet clinique de l'injection précédente a diminué (la durée médiane observée dans les études cliniques de phase 3 était de 166 jours [~24 semaines] si l'on se base sur la demande de retraitement par les patients), mais il faut respecter un intervalle d'au moins 3 mois après l'injection précédente dans la vessie.

Incontinence urinaire due à une hyperactivité neurogène du détrusor

Aiguille recommandée :	Cystoscope flexible ou rigide. Remplir (amorcer) l'aiguille d'injection avec environ 1 ml (selon la longueur de l'aiguille) avant de commencer les injections, afin d'éliminer l'air présent.
Instruction d'administration :	Avant l'injection, il est possible de procéder à une instillation intravésicale d'anesthésique dilué (avec ou sans sédation) ou à une anesthésie générale, selon les pratiques locales. Si une instillation d'anesthésique local est réalisée, la vessie doit être drainée et rincée à l'aide d'une solutionstérile de chlorure de sodium avant de procéder aux étapes suivantes de la procédure d'injection. Le BOTOX reconstitué (200 unités/30 ml) est injecté dans le muscle détrusor à l'aide d'un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone et la base. La vessie doit être instillée avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium pour obtenir une bonne visualisation durant les injections, mais il faut éviter toute surdistension de la vessie. L'aiguille doit être insérée dans le détrusor à une profondeur d'environ 2 mm, et les 30 injections de 1 ml chacune (soit un volume total de 30 ml) doivent être espacées d'environ 1 cm les unes des autres (voir diagramme ci-dessus). Pour l'injection finale, injecter environ 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection afin de délivrer toute la dose. Une fois les injections administrées, la solution de chlorure de sodium utilisée pour améliorer la visualisation de la paroi de la vessie sera évacuée. Garder le patient en observation pendant au moins 30 minutes après la procédure d'injection.
Dose recommandée :	La dose recommandée est de 200 unités de BOTOX ; sous forme d'injections de 1 ml (env. 6,7 unités) réparties sur 30 sites dans le détrusor.
Informations complémentaires :	Une amélioration clinique apparaît généralement en l'espace de 2 semaines. Une réinjection doit être envisagée lorsque l'effet clinique de l'injection précédente a diminué (la durée médiane observée dans les études cliniques de phase 3 était de 256 à 295 jours [~36-42 semaines] pour BOTOX 200 unités) si l'on se base sur la demande de retraitement par les patients), mais il faut respecter un intervalle d'au moins 3 mois après l'injection précédente dans la vessie.

AFFECTIONS DE LA PEAU ET DES APPENDICES CUTANES :

Hyperhidrose axillaire primaire

Aiguille recommandée :	Aiguille stérile de 30 gauges.
Instruction d'administration :	La zone d'hyperhidrose peut être déterminée en utilisant des méthodes standardisées de coloration, comme la méthode de Minor (test à l'iode-amidon).
Dose recommandée :	50 unités de BOTOX sont injectées de manière intradermique, réparties équitablement sur plusieurs sites distants de 1-2 cm environ, situés au niveau de la zone hyperhidrotique de chaque aisselle.
Dose totale maximale :	L'administration de doses différentes de 50 unités par aisselle n'est pas recommandée. Ne pas répéter les injections à moins de 16 semaines d'intervalle (voir rubrique 5.1).
Informations complémentaires :	Une amélioration clinique s'observe généralement au cours de la 1ère semaine suivant l'injection. Lorsque l'effet clinique de l'injection précédente s'atténue et que le médecin traitant l'estime nécessaire, une nouvelle injection de BOTOX peut être administrée.

TOUTES INDICATIONS :

En cas d'échec du traitement administré lors de la première séance, c'est-à-dire en l'absence d'amélioration clinique significative un mois après l'injection ou par rapport à la situation initiale, prendre les mesures suivantes :

- Contrôler cliniquement, éventuellement par examen électromyographique réalisé par un médecin spécialiste, l'effet de la toxine sur le(s) muscle(s) traité(s) ;
- Analyser les causes de l'échec du traitement, p. ex. mauvaise sélection des muscles traités, dose trop faible, technique d'injection inadaptée, apparition d'une contracture fixe, muscles antagonistes trop faibles, formation d'anticorps neutralisant la toxine ;
- Réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulique de type A ;
- En l'absence d'effets indésirables lors de la première séance de traitement, une deuxième séance sera planifiée comme suit : i) ajuster la dose en tenant compte des causes de l'échec du traitement précédent ; ii) utiliser une EMG ; et iii) respecter un intervalle de trois mois entre les deux séances de traitement.

Si le traitement ne donne aucun résultat ou si l'effet diminue après des injections répétées, envisager un traitement alternatif.

Dans le traitement des patients adultes, y compris pour le traitement de plusieurs indications, la dose maximale cumulée ne doit pas dépasser 400 unités, dans un intervalle de 12 semaines.

4.3 Contre-indications

BOTOX est contre-indiqué :

- chez les individus présentant une hypersensibilité connue à la toxine botulique de type A ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- en cas d'infection aux sites d'injection proposés.

L'utilisation du BOTOX pour la prise en charge des dysfonctions vésicales est également contre-indiquée :

- chez les patients présentant une infection des voies urinaires au moment du traitement ;
- chez les patients présentant une rétention urinaire aiguë au moment du traitement et qui ne sont pas sondés de façon régulière ;
- chez les patients ne souhaitant pas et/ou ne pouvant pas commencer un traitement par sondage après le traitement si cela s'avère nécessaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte tenu du risque de surdosage, de faiblesse musculaire exagérée, de diffusion de la toxine à distance du site d'administration et de la formation d'anticorps neutralisants, il faut veiller à ne pas dépasser les posologies et les fréquences recommandées pour l'administration de BOTOX. Chez les patients non traités antérieurement, la dose initiale doit correspondre à la plus faible dose recommandée pour l'indication spécifique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Les prescripteurs et les patients doivent savoir que des effets indésirables peuvent survenir même si des injections antérieures ont été bien tolérées. La prudence s'impose donc lors de chaque administration.

On a mentionné des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration (voir rubrique 4.8), parfois associés à une issue fatale. Ces observations étaient parfois associées à une dysphagie, une pneumonie et/ou une faiblesse significative. Ces symptômes, qui correspondent au mécanisme d'action de la toxine botulique, ont été rapportés plusieurs heures, voire plusieurs semaines, après l'injection. Le risque de développer ces symptômes est le plus élevé chez les patients atteints de pathologies sous-jacentes ou d'affections concomitantes les rendant plus susceptibles de développer de tels symptômes ; ces patients incluent notamment les enfants et les adultes traités par doses élevées pour une spasticité.

Les patients traités par des doses thérapeutiques peuvent également présenter une aggravation de la faiblesse musculaire.

Avant d'instaurer un traitement par BOTOX, il convient d'évaluer le rapport bénéfices/risques ainsi que le risque pour chaque patient individuel.

Une dysphagie a également été signalée après injection dans d'autres sites que les muscles cervicaux (voir rubrique 4.4 « Dystonie cervicale »).

BOTOX ne sera utilisé qu'avec extrême prudence et sous étroite surveillance chez les patients présentant des signes infra-cliniques ou cliniques de troubles de la transmission neuromusculaire (p. ex. myasthénie grave ou syndrome de Lambert-Eaton), chez les patients atteints de neuropathies périphériques motrices (p. ex. sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie motrice) et chez les patients présentant une pathologie neurologique sous-jacente. Ces patients peuvent être plus sensibles aux médicaments tels que BOTOX, même en cas d'administration de doses thérapeutiques ; cette sensibilité peut entraîner une faiblesse musculaire excessive et des effets systémiques cliniquement significatifs, tels qu'une dysphagie sévère et des troubles respiratoires. Chez ces patients, la toxine botulique sera utilisée sous surveillance d'un spécialiste et seulement dans le cas où les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques. Les patients ayant des antécédents de dysphagie et d'aspiration seront traités avec une extrême prudence.

Les patients ou les aidants doivent immédiatement consulter un médecin en cas de problèmes de déglutition, d'élocution ou de difficulté respiratoire.

Comme avec tout traitement permettant aux patients précédemment sédentaires de reprendre leurs activités, on conseillera à ces patients une reprise d'activité progressive.

Avant de procéder à l'administration de BOTOX, il convient d'examiner la zone anatomique concernée ainsi que toute altération éventuelle de celle-ci suite à une intervention chirurgicale antérieure, et d'éviter d'injecter dans des structures anatomiques fragiles.

Un pneumothorax associé à la procédure d'injection a été rapporté suite à l'administration de BOTOX à proximité du thorax. La prudence s'impose lors de l'injection à proximité des poumons, en particulier au niveau des sommets et d'autres structures anatomiques vulnérables.

Des effets indésirables graves, dont certains à issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant des injections de BOTOX, pour une indication non autorisée, directement dans les glandes salivaires, dans la région oro-linguale-pharyngée, dans l'œsophage et dans l'estomac. Certains patients souffraient déjà d'une dysphagie préexistante ou d'un affaiblissement significatif.

De rares réactions d'hypersensibilité sévères et/ou immédiates, incluant anaphylaxie, maladie sérique, urticaire, œdème des tissus mous et dyspnée, ont été signalées. Certaines de ces réactions ont été rapportées après l'utilisation de BOTOX seul ou en combinaison avec d'autres produits associés à des réactions similaires. Si une telle réaction survient, arrêter l'administration de BOTOX et instaurer immédiatement un traitement médical approprié, tel que l'adrénaline. Un cas d'anaphylaxie aboutissant au décès du patient a été rapporté suite à une injection de BOTOX dilué de manière incorrecte avec 5 ml d'une solution de lidocaïne à 1 %.

Comme avec toute injection, l'injection peut donner lieu à des lésions. Une injection peut entraîner une infection locale, une douleur, une inflammation, une paresthésie, une hypoesthésie, une sensibilité, un gonflement, un érythème et/ou un saignement/hématome. La douleur et/ou l'anxiété associée à l'utilisation d'une aiguille peuvent provoquer une réaction vagale, p. ex. une syncope, une hypotension, etc.

La prudence s'impose lorsque BOTOX est utilisé en présence d'une inflammation au (x) site(s) d'injection proposé(s) ou lorsque le muscle ciblé présente une atrophie ou une faiblesse excessive. La prudence s'impose également lorsque BOTOX est administré chez des patients présentant des neuropathies périphériques motrices (p. ex. sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie motrice).

De cas d'effets indésirables cardiovasculaires ont également été signalés après l'administration de BOTOX, incluant des arythmies et des infarctus du myocarde, parfois associés à une issue fatale. Certains patients présentaient des facteurs de risque, par exemple une maladie cardiovasculaire.

L'apparition de convulsions ou des convulsions récurrentes ont été signalées, particulièrement chez des patients adultes et pédiatriques présentant une prédisposition pour ce type d'événements. Le lien exact entre ces événements et l'injection de toxine botulique n'a pas été établi. Chez les enfants, ces cas concernaient principalement des patients atteints d'infirmité motrice cérébrale, traités pour spasticité.

La formation d'anticorps neutralisants contre la toxine botulique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par BOTOX, par inactivation de l'activité biologique de la toxine. Les résultats de certaines études suggèrent que l'administration d'injections de BOTOX trop rapprochées ou à des doses trop élevées peut augmenter l'incidence de formation d'anticorps. Si nécessaire, le risque de formation d'anticorps peut être réduit au minimum en injectant la plus faible dose efficace et en respectant le plus long intervalle cliniquement indiqué entre les injections.

Comme avec toutes les toxines botuliques, des variations cliniques peuvent se produire lors d'injections répétées de BOTOX, résultant de différences de procédé dans la reconstitution du flacon, dans les intervalles d'administration, dans les muscles injectés et de légères différences d'activité dues à la méthode de contrôle biologique utilisée.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BOTOX n'ont pas été établies dans d'autres indications que celles décrites pour la population pédiatrique à la rubrique 4.1. Après la mise sur le marché du médicament, de très rares cas d'une diffusion de la toxine vers d'autres sites corporels ont été rapportés chez des patients pédiatriques présentant des comorbidités, principalement une infirmité motrice cérébrale. Dans ces cas, la dose utilisée était généralement supérieure à la dose recommandée (voir rubrique 4.8).

Chez des enfants atteints d'une infirmité motrice cérébrale sévère, de rares cas de décès, parfois associés à une pneumonie par aspiration, ont fait l'objet de déclarations spontanées après un traitement par la toxine botulique, notamment lors d'utilisation dans des indications non autorisées (p. ex. dans la région du cou). Une prudence extrême est de mise lors du traitement de patients pédiatriques présentant une débilité neurologique significative, une dysphagie ou un antécédent récent de pneumonie par aspiration ou de maladie pulmonaire. Les patients présentant un mauvais état de santé sous-jacent ne doivent être traités que si les bénéfices du traitement pour le patient l'emportent sur les risques.

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES :

Spasticité focale de la cheville ou du pied associée à une infirmité motrice cérébrale chez l'enfant et spasticité focale de la cheville, du pied, du poignet et de la main chez l'adulte après un AVC

BOTOX est un traitement de la spasticité focale qui n'a été étudié qu'en association avec des traitements standards usuels et qui ne vise pas à les remplacer. Il est peu probable que BOTOX améliore l'amplitude de mouvement d'une articulation touchée par une contracture fixe.

BOTOX ne doit pas être utilisé pour le traitement de la spasticité focale des membres supérieurs (main et poignet) et des membres inférieurs (cheville et pied) chez les patients adultes après un AVC s'il n'est pas prévu que la réduction du tonus musculaire entraîne une amélioration fonctionnelle (par exemple, amélioration de la marche) ou une amélioration des symptômes (par exemple, réduction de la douleur) ou pour faciliter les soins du patient. Pour la spasticité des membres inférieurs, si l'AVC est survenu plus de 2 ans avant l'initiation du traitement par BOTOX ou chez les patients ayant une spasticité de la cheville moins sévère (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3), l'amélioration liée aux fonctions actives peut être limitée.

La prudence s'impose pour le traitement des patients adultes atteints de spasticité après un AVC qui peuvent présenter un risque accru de chutes.

- BOTOX doit être utilisé avec prudence pour le traitement de la spasticité focale des membres supérieurs (main et poignet) et des membres inférieurs (cheville et pied) après un AVC chez les patients âgés ayant des comorbidités significatives ; le traitement doit être instauré uniquement si on considère que son bénéfice est supérieur aux risques potentiels.
- BOTOX doit être utilisé uniquement pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs après un AVC suite à une évaluation par des professionnels de santé expérimentés dans la gestion de la rééducation des patients après un AVC.

Après la mise sur le marché du médicament, des cas de décès (parfois associés à une pneumonie par aspiration) et d'une possible diffusion de la toxine

vers d'autres sites corporels ont été rapportés chez des patients pédiatriques présentant des comorbidités, principalement une infirmité motrice cérébrale après un traitement par toxine botulique. Voir les mises en garde mentionnées à la rubrique 4.4 « Population pédiatrique ».

Blépharospasme

La diminution des clignements de l'œil après l'injection de la toxine botulique dans le muscle orbiculaire peut conduire à une exposition de la cornée, à une érosion épithéliale persistante et à une ulcération de la cornée, en particulier chez les patients souffrant de troubles du nerf facial (VII). En cas d'antécédent de chirurgie oculaire, tester soigneusement la sensibilité de la cornée et éviter toute injection dans la paupière inférieure pour empêcher la formation d'un ectropion. Traiter sérieusement toute érosion épithéliale possible. Les mesures thérapeutiques éventuelles incluent l'utilisation d'un collyre protecteur, d'une pommade, de lentilles souples thérapeutiques ou la fermeture de l'œil par un bandeau ou d'autres moyens.

Des ecchymoses peuvent apparaitre dans les tissus mous de la paupière. Ce risque peut être réduit en appliquant une pression légère au point d'injection immédiatement après l'injection.

En raison de l'activité anticholinergique de la toxine botulique, la prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un risque de glaucome à angle fermé, y compris les patients ayant des angles anatomiquement étroits.

Dystonie cervicale

Les patients présentant une dystonie cervicale doivent être informés du risque de dysphagie, qui peut être très légère, mais parfois aussi sévère. La dysphagie peut persister deux à trois semaines après l'injection, mais dans certains cas, elle a persisté jusqu'à 5 mois après l'injection. La dysphagie entraîne un risque d'aspiration et de dyspnée, nécessitant parfois une alimentation par sonde. De rares cas de dysphagie entraînant une pneumonie par aspiration et le décès ont été décrits.

Le risque de dysphagie peut être réduit en injectant une dose inférieure à 100 unités dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien. Les patients avec une masse musculaire plus faible au niveau du cou et les patients qui reçoivent des injections bilatérales dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien présentent un risque accru de dysphagie. La dysphagie est due à la diffusion de la toxine dans les muscles de l'œsophage. Les injections dans le muscle angulaire de l'omoplate peuvent accroître le risque d'infections des voies respiratoires supérieures et de dysphagie.

La dysphagie peut contribuer à une diminution des apports alimentaires et hydriques, entraînant une perte pondérale et une déshydratation. Les patients souffrant de dysphagie infra-clinique ont un risque accru de développer une dysphagie plus sévère après une injection de BOTOX.

Migraine chronique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans la prophylaxie des céphalées chez des patients souffrant de migraine épisodique (céphalées durant moins de 15 jours par mois) ou de céphalées de tension chroniques. La sécurité et l'efficacité de BOTOX chez les patients présentant des céphalées par abus médicamenteux (céphalée secondaire) n'ont pas été étudiées.

AFFECTIONS VÉSICALES :

La cystoscopie sera réalisée avec les précautions médicales requises.

Chez les patients non sondés, le volume résiduel post-mictionnel doit être évalué dans les 2 semaines suivant le traitement, puis périodiquement jusqu'à 12 semaines après le traitement, si jugé nécessaire du point de vue médical. Les patients doivent savoir qu'ils sont tenus de contacter leur médecin en cas de problème mictionnel, car la pose d'une sonde pourrait s'avérer nécessaire.

Vessie hyperactive

Les hommes présentant une vessie hyperactive et des signes ou des symptômes d'obstruction des voies urinaires ne doivent pas être traités par BOTOX.

Incontinence urinaire due à une hyperactivité neurogène du détrusor

Une dysréflexie autonome associée à cette procédure peut survenir, nécessitant éventuellement une charge médicale immédiate.

AFFECTIONS DE LA PEAU ET DES APPENDICES CUTANES :

Hyperhidrose axillaire primaire

Il est nécessaire de réaliser une anamnèse, un examen clinique et, si nécessaire, des examens complémentaires spécifiques afin d'exclure toute cause éventuelle d'une hyperhidrose secondaire (par exemple, hyperthyroïdie, phéochromocytome). On évitera ainsi d'administrer un traitement symptomatique de l'hyperhidrose sans diagnostic et/ou traitement de l'affection sous-jacente.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Théoriquement, l'effet de la toxine botulique peut être potentialisé par des antibiotiques du groupe des aminoglycosides ou la spectinomycine, ou d'autres médicaments qui interfèrent avec la transmission neuromusculaire (p. ex. agents bloquants neuromusculaires).

L'effet de l'administration de différents sérotypes de neurotoxine botulique en même temps ou à plusieurs mois d'intervalle est inconnu. Une faiblesse neuromusculaire excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulique avant la résolution des effets d'une toxine botulique administrée auparavant.

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

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les enfants.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée appropriée sur l'utilisation de la toxine botulique de type A chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. BOTOX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception, sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

On ignore si BOTOX est excrété dans le lait maternel. L'utilisation de BOTOX pendant l'allaitement ne peut être recommandée.

Fertilité

Il n'y a pas de données suffisantes sur les effets sur la fertilité venant de l'utilisation de toxine botulique de type A chez les femmes en âge de procréer. Des études chez des rats mâles et femelles ont montré une réduction de fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, BOTOX peut entraîner une asthénie, une faiblesse musculaire, des étourdissements et des troubles visuels, qui peuvent influencer la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

En général

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, des événements indésirables que les investigateurs ont considérés comme étant associés au BOTOX, ont été rapportés chez 35 % des patients souffrant de blépharospasme, chez 28 % souffrant de dystonie cervicale, chez 8 % souffrant de spasticité pédiatrique, chez 11 % souffrant d'hyperhidrose axillaire primaire, chez 16 % souffrant de spasticité focale des membres supérieurs associée à un AVC et chez 15 % souffrant de spasticité focale des membres inférieurs associée à un AVC. Dans les études cliniques consacrées à la vessie hyperactive, l'incidence était de 26 % avec le premier traitement et de 22 % avec un second traitement. Dans le cadre d'essais cliniques sur l'hyperactivité neurogène du détrusor chez les adultes, l'incidence était de 32 % avec le premier traitement et est descendue à 18 % avec un second traitement. Pour l'hyperactivité neurogène du détrusor chez les patients pédiatriques, l'incidence était de 6,2 % avec le premier traitement. Lors des essais cliniques portant sur la migraine chronique, l'incidence était de 26 % avec le premier traitement et a diminué pour atteindre 11 % avec le second traitement.

En général, les effets indésirables s'observent dans les premiers jours qui suivent l'injection et, bien qu'ils soient habituellement transitoires, ils peuvent persister pendant plusieurs mois, voire davantage dans de rares cas.

Une faiblesse musculaire locale constitue l'action pharmacologique attendue de la toxine botulique dans le tissu musculaire. Cependant, la faiblesse des muscles adjacents et/ou des muscles à distance du site d'injection a été rapportée.

Comme pour toute injection, on peut observer une douleur localisée, une inflammation, une paresthésie, une hypoesthésie, une sensibilité, un gonflement/œdème, un érythème, une infection localisée, un saignement et/ou un hématome associés à l'injection. La peur des aiguilles et/ou l'anxiété

peuvent déclencher une réaction vasovagale, y compris une hypotension symptomatique transitoire et une syncope. On a également signalé de la fièvre et un syndrome grippal après des injections de toxine botulique.

Les effets indésirables sont classés dans les catégories suivantes, en fonction de leur fréquence d'apparition : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu
fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) ou Fréquence indéterminée (Ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Ci-dessous figure la liste des effets indésirables, qui varient en fonction de la partie du corps dans laquelle BOTOX est injecté.

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Spasticité focale des membres inférieurs chez les patients pédiatriques

Classe de systèmes d'organes	**Terme préféré**	**Fréquence**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Entorse ligamentaire, abrasion de la peau	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Perturbation de la marche, douleur au site d'injection	Fréquent

Spasticité focale des membres supérieurs associée à un AVC chez l'adulte

Classe de systèmes d'organes	**Terme préféré**	**Fréquence**
Affections gastro-intestinales	Nausée	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleur aux extrémités, faiblesse musculaire	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, œdème périphérique	Fréquent

Aucun changement n'a été observé dans le profil de sécurité global lors de l'administration de doses répétées.

Spasticité focale des membres inférieurs associée à un AVC chez l'adulte

Classe de systèmes d'organes	**Terme préféré**	**Fréquence**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, raideur musculo-squelettique, faiblesse musculaire	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chutes	Fréquent

Aucun changement n'a été observé dans le profil de sécurité global avec une administration répétée.

Blépharospasme/spasme hémifacial et dystonie associée

Classe de systèmes d'organes	**Terme préféré**	**Fréquence**
Affections du système nerveux	Étourdissement, parésie faciale et paralysie faciales	Peu fréquent
Affections oculaires	Ptôsis de la paupière	Très fréquent
	Kératite ponctuée, lagophtalmie, sécheresse oculaire, photophobie, irritation oculaire et augmentation du larmoiement	Fréquent
	Kératite, ectropion, diplopie, entropion, troubles visuels et vision floue	Peu fréquent
	Œdème de la paupière	Rare
	Kératite ulcérative, érosion de l'épithélium cornéen, perforation de la cornée	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymose	Fréquent
	Éruption cutanée/dermatite	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritation et œdème du visage	Fréquent
	Fatigue	Peu fréquent

Dystonie cervicale

Classe de systèmes d'organes	**Terme préféré**	**Fréquence**
Infections et infestations	Rhinite et infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Affections du système nerveux	Étourdissement, hypertonie, hypoesthésie, somnolence et céphalées	Fréquent
Affections oculaires	Diplopie et ptôsis de la paupière	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée et dysphonie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Dysphagie	Très fréquent
	Sécheresse buccale et nausées	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire	Très fréquent
	Raideur musculosquelettique et douleur	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur	Très fréquent
	Asthénie, syndrome pseudo-grippal et malaise	Fréquent
	Fièvre	Peu fréquent

Migraine chronique

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées, migraine y compris aggravation de la migraine, parésie faciale	Fréquent
Affections oculaires	Ptose de la paupière	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée	Fréquent
	Douleurs cutanées	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs au niveau du cou, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, raideur musculosquelettique, spasmes musculaires, tiraillement des muscles et faiblesse musculaire	Fréquent
	Douleur à la mâchoire	Peu fréquent
	Effet Méphisto (élévation latérale des sourcils)	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au niveau du site d'injection	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Dysphagie	Peu fréquent

Le taux d'interruption en raison d'événements indésirables lors de ces études de phase 3 était de 3,8 % avec BOTOX contre 1,2 % avec le placebo.

AFFECTIONS VÉSICALES

Vessie hyperactive chez l'adulte

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires	Très fréquent
	Bactériurie	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie	Très fréquent
	Rétention urinaire, pollakiurie, leucocyturie	Fréquent
Investigations	Volume urinaire résiduel*	Fréquent

**volume urinaire résiduel post-mictionnel élevé dans la vessie ne nécessitant pas de sondage*

Des effets indésirables fréquents liés à la procédure étaient la dysurie et l'hématurie.

Un sondage intermittent propre a été instauré chez 6,5 % des patients après un traitement par BOTOX 100 unités, contre 0,4 % dans le groupe placebo.

Sur les 1242 patients inclus dans les études cliniques contrôlées contre placebo, 514 (41,4 %) avaient 65 ans ou plus et 182 (14,7 %) avaient 75 ans ou plus. Dans ces études, aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité après un traitement par BOTOX entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients de moins de 65 ans, à l'exception des infections urinaires, dont l'incidence était plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes, tant dans le groupe placebo que dans le groupe BOTOX.

Aucune modification du profil de sécurité global n'a été observée en cas d'administrations répétées.

Vessie hyperactive chez le patient pédiatrique

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie*, douleur urétrale*	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, douleurs abdominales basses	Fréquent

* *Effets indésirables liés à la procédure*

Lors d'une étude clinique randomisée, multicentrique, en double aveugle et en groupes parallèles menée chez 55 patients de 12 à 17 ans, les effets indésirables étaient généralement comparables au profil de sécurité connu en cas de vessie hyperactive chez l'adulte. Toutefois, des douleurs urétrales et abdominales ont également été observées dans cette petite étude sur l'hyperactivité vésicale chez l'enfant.

Voir rubriques 4.2 et 5.1.

Incontinence urinaire due à une hyperactivité neurogène du détrusor chez l'adulte

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires[a, b], bactériurie[b]	Très fréquent
Investigations	Volume d'urine résiduel** [b]	Très fréquent
Affections psychiatriques	Insomnies[a]	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation[a]	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire[a], spasmes musculaires[a]	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire[a, b]	Très fréquent
	Hématurie*[a, b], dysurie*[a, b], diverticule vésical[a]	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue[a], troubles de la marche[a]	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysréflexie autonome*[a], chute[a]	Fréquent

* *Effets indésirables liés à la procédure*
***Volume du résidu post-mictionnel (VRPM) ne nécessitant pas de sondage*
a Les effets indésirables relevées lors des études phase 2 et pivots phase 3
b Les effets indésirables relevées lors d'une étude sur BOTOX 100 Unités réalisée après l'autorisation de mise sur le marché chez des patients atteints de sclérose en plaques et non sondés à l'inclusion

Lors d'études cliniques, une infection des voies urinaires a été observée chez 49,2 % des patients traités par 200 unités de BOTOX et chez 35,7 % des patients traités par placebo (53,0 % des patients atteints de sclérose en plaques traités par 200 unités contre 29,3 % de ceux traités par placebo ; 45,4 % des patients présentant une lésion médullaire traités par 200 unités contre 41,7 % de ceux traités par placebo). Une rétention urinaire a été observée chez 17,2 % des patients traités par 200 unités de BOTOX et chez 2,9 % des patients traités par placebo (28,8 % de patients atteints de sclérose en plaques traités par 200 unités contre 4,5 % de ceux traités par placebo ; 5,4 % des patients présentant une lésion médullaire traités par 200 unités contre 1,4 % de ceux traités par placebo).

Aucune modification du type d'effets indésirables n'a été observée lors d'administrations répétées.

Chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) participant aux étudespivots, on n'a observé aucune différence du taux annuel de poussées de SEP (c.-à-d. nombre de poussées de SEP par patient /année) (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20), ni dans l'étude sur BOTOX 100 Unités réalisée après l'autorisation de mise sur le marché chez des patients atteints de SEP et non sondés à l'inclusion (BOTOX=0, placebo=0,07).

Dans des études pivots, parmi les patients non sondés lors de l'inclusion avant le traitement, un sondage a été instauré chez respectivement 38,9 % des patients après le traitement par BOTOX 200 unités et chez 17,3 % des patients après le traitement par placebo.

Dans l'étude sur BOTOX 100 Unités réalisée après l'autorisation de mise sur le marché chez des patients atteints de SEP et non sondés à l'inclusion, un traitement par sondage a été instauré chez 15,2 % des patients après le traitement par BOTOX 100 Unités contre 2,6 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 5.1).

Hyperactivité neurogène du détrusor chez le patient pédiatrique

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence
Infections et infestations	Bactériurie	Très fréquent
	Infection des voies urinaires, leucocyturie	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie, douleur vésicale*	Fréquent

* *Effet indésirable lié à la procédure*

Aucune modification du type d'effets indésirables n'a été observée lors d'administrations de doses répétées.

Voir rubriques 4.2 et 5.1.

AFFECTIONS DE LA PEAU ET DES APPENDICES CUTANES :

Hyperhidrose axillaire primaire

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées et paresthésie	Fréquent
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose (non axillaire), odeur anormale de la peau, prurit, nodules sous-cutanés et alopécie	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dans les extrémités	Fréquent
	Faiblesse musculaire, myalgies et arthralgies	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Très fréquent
	Douleur, œdème au site d'injection, hémorragie au site d'injection, hypersensibilité au site d'injection, irritation au site d'injection, asthénie et réactions au site d'injection	Fréquent

Dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire primaire, on a rapporté une sudation non axillaire accrue chez 4,5 % des patients dans le mois suivant l'injection, sans aucun modèle défini par rapport aux sites anatomiques affectés. On a observé une résolution chez environ 30 % des patients dans un délai de quatre mois.

On a également rapporté peu fréquemment (0,7 %) une faiblesse du bras, légère et transitoire, qui n'a pas nécessité de traitement et a guéri sans séquelles. Cet effet indésirable peut être lié au traitement, à la technique d'injection, ou aux deux. Dans l'éventualité peu fréquente de faiblesse musculaire, il faut envisager de pratiquer un examen neurologique. De plus, une réévaluation de la technique d'injection avant une injection ultérieure est recommandée pour vérifier la localisation intradermique des injections.

Dans une étude non contrôlée portant sur la sécurité de BOTOX (50 unités par aisselle) chez des patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans (n= 144), les effets indésirables se produisant chez plus d'un seul patient (2 patients chacune) ont comporté une douleur au site d'injection et une hyperhidrose (sudation non axillaire).

Informations supplémentaires

La liste suivante contient d'autres effets indésirables et événements indésirables médicaux pertinents rapportés depuis la mise sur le marché du médicament, quelle que soit l'indication, qui pourraient s'ajouter à ceux indiqués à la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et la

rubrique 4.8 (Effets indésirables).

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, angio-œdème, maladie sérique, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie
Affections du système nerveux	Plexopathie brachiale, dysphonie, dysarthrie, parésie faciale, hypoesthésie, faiblesse musculaire, myasthénie grave, neuropathie périphérique, paresthésie, radiculopathie, convulsions, syncope, paralysie faciale
Affections oculaires	Glaucome à angle fermé (lors du traitement de blépharospasmes), strabisme, vision floue, trouble visuel, sécheresse oculaire (associé aux injections périoculaires), œdème palpébral
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Hypoacousie, acouphène, vertige
Affections cardiaques	Arythmies, infarctus du myocarde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumonie par aspiration (parfois avec issue fatale), dyspnée, dépression respiratoire, insuffisance respiratoire
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, dysphagie, nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, dermatite psoriasiforme, érythème polymorphe, hyperhidrose, madarosis, prurit, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Atrophie musculaire, myalgies, contractions musculaires localisées/contractions musculaires involontaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Atrophie par dénervation,, malaise, fièvre

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration .

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage en BOTOX est un incident relatif et il dépend de la dose, du site d'injection et des propriétés du tissu sous-jacent. Il n'a été enregistré aucun cas de toxicité systémique résultant d'une injection accidentelle de BOTOX. Des doses excessives peuvent conduire à une paralysie neuromusculaire locale ou distante, généralisée et profonde.

Des cas d'ingestion de BOTOX n'ont jamais été rapportés.

Les signes et symptômes de surdosage ne s'observent pas immédiatement après l'injection. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle ou en cas de suspicion de surdosage, le patient doit être surveillé médicalement pendant plusieurs semaines, afin de dépister d'éventuels signes et symptômes progressifs de faiblesse musculaire, locale ou distante du site d'injection y compris ptôsis, diplopie, dysphagie, dysarthrie, faiblesse généralisée ou insuffisance respiratoire. Chez ces patients, la réalisation d'une évaluation médicale supplémentaire et l'instauration immédiate d'une thérapie médicale adéquate, ce qui peut inclure l'hospitalisation, doivent être envisagées.

Si les muscles de l'oropharynx et de l'œsophage sont touchés, il peut s'ensuivre une aspiration, laquelle peut entraîner une pneumonie par aspiration. Si les muscles respiratoires sont paralysés ou suffisamment affaiblis, une intubation et une assistance respiratoire seront nécessaires jusqu'à la guérison du patient, et une trachéotomie et une ventilation mécanique prolongée peuvent s'avérer nécessaires en plus des autres soins de support généraux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres myorelaxants, agents à action périphérique, code ATC : M03A X01

Mécanisme d'action

La toxine botulique de type A bloque la libération périphérique d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques en clivant la protéine SNAP-25, protéine nécessaire à la fixation et à la libération fructueuses de l'acétylcholine par les vésicules situées dans les terminaisons nerveuses.

Effets pharmacodynamiques

Après injection, il se produit une liaison initiale rapide et de forte affinité de la toxine à des récepteurs cellulaires de surface spécifiques. Cette étape est suivie d'un passage de la toxine à travers la membrane plasmatique par endocytose médiée par récepteurs. Enfin, la toxine est libérée dans le cytosol. Cette dernière étape s'accompagne d'une inhibition progressive de la libération d'acétylcholine, les signes cliniques sont visibles au bout de 2-3 jours, le pic d'effet étant observé 5 à 6 semaines après l'injection. Des éléments cliniques probants suggèrent que BOTOX réduit les seuils de douleur et d'inflammation neurogène et augmente les seuils de douleur cutanée liée à la chaleur dans un modèle de sensibilisation trigéminale induite par la capsaïcine.

Après injection intramusculaire, le rétablissement de la conduction nerveuse se produit normalement en l'espace de 12 semaines après l'injection, lorsque les terminaisons nerveuses poussent et rétablissent leurs connexions avec les plaques motrices. Après injection intradermique, où l'on vise les glandes sudoripares eccrines, l'effet dure en moyenne 7,5 mois après la première injection, chez les patients traités avec 50 unités par aisselle. Cependant, chez 27,5 % des patients, les effets durent un an, voire plus. Le rétablissement des terminaisons du nerf sympathique qui innervent les glandes sudoripares n'a pas été étudié après injection intradermique de BOTOX.

Injecté dans le détrusor, le BOTOX affecte les voies efférentes de l'activité du détrusor en inhibant la libération de l'acétylcholine. De plus, le BOTOX pourrait inhiber les neurotransmetteurs afférents et les voies sensorielles.

Efficacité et sécurité cliniques

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Spasticité focale des membres supérieurs chez les patients pédiatriques

L'efficacité et la sécurité du BOTOX pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les patients pédiatriques de 2 ans et plus ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo. L'étude randomisée a porté sur 235 patients pédiatriques (77 BOTOX 6 unités/kg, 78 BOTOX 3 unités/kg et 80 placebo) souffrant de spasticité des membres supérieurs due à une infirmité motrice cérébrale (87 %) ou à un accident vasculaire cérébral (13 %) et présentant un score de base MAS au coude ou au poignet d'au moins 2 à l'inclusion. Une dose totale de 3 unités/kg (maximum 100 unités) ou 6 unités/kg (maximum 200 unités) ou de placebo a été injectée par voie intramusculaire et répartie entre les muscles du coude ou du poignet et les muscles des doigts. Tous les patients ont reçu une ergothérapie standardisée. L'utilisation de techniques de guidage électromyographique, de stimulation nerveuse ou d'échographie a été nécessaire pour aider à la localisation correcte des muscles pour les injections. Le critère d'évaluation principal était la variation moyenne du score MAS du groupe musculaire principal (coude ou poignet) aux semaines 4 et 6 par rapport à l'inclusion et le principal critère d'évaluation secondaire était la moyenne de l'impression clinique globale du changement global par le médecin (CGI) aux semaines 4 et 6. L'échelle d'atteinte des objectifs (Goal Attainment Scale - GAS) par le médecin pour les objectifs actifs et passifs a été évaluée en tant que critère d'évaluation secondaire aux semaines 8 et 12. Les patients ont été suivis pendant 12 semaines.

Les patients éligibles pouvaient participer à une étude d'extension ouverte, dans laquelle ils recevaient jusqu'à cinq traitements à des doses allant jusqu'à 10 unités/kg (maximum 340 unités), lorsque le membre inférieur était traité conjointement au membre supérieur.

Des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo ont été démontrées chez les patients traités avec le BOTOX 3 et 6 unités/kg pour

le critère d'évaluation principal et à tous les points de mesure jusqu'à la semaine 12. L'amélioration du score MAS était similaire dans les deux groupes de traitement au BOTOX. Toutefois, à aucun moment, la différence par rapport au placebo n'a atteint ≥1 point sur l'échelle MAS. Voir le tableau ci-dessous. L'effet du traitement sur l'analyse des répondeurs s'est situé entre 10 et 20 % environ.

Résultats des des critères d'efficacité primaires et secondaires (Population ITM)

	BOTOX 3 Unités/kg (N=78)	**BOTOX 6 Unités/kg (N=77)**	**Placebo (N=79)**
Variation moyenne par rapport à l'inclusion dans le groupe musculaire principal (coude ou poignet) sur l'échelle MASa			
Moyenne des semaines 4 et 6	-1.92*	-1.87*	-1.21
ScoreCGIb moyen			
Moyenne des semaines 4 et 6	1.88	1.87	1.66
Score GASc moyen			
objectifs passifs à la 8e semaine	0.23	0.30	0.06
objectifs passifs à la 12e semaine	0.31	0.71*	0.11
objectifs actifs à la 8e semaine	0.12	0.11	0.21
objectifs actifs à la 12 semaine	0.26	0.49	0.52
Changement moyen par rapport à la base de référence sur le score à l'échelle des visagesd	**N=11**	**N=11**	**N=18**
Semaine 4	-4.91	-3.17	-3.55
Semaine 6	-3.12	-2.53	-3.27

** Différence statistiquement significative par rapport au placebo (p<0,05)*
a à l'échelle MAS est une échelle de 6 points (0 [aucune augmentation du tonus musculaire], 1, 1+, 2, 3, et 4 [membre rigide en flexion ou en extension]) qui mesure la force nécessaire pour déplacer un membre autour d'une articulation, une réduction du score représentant une amélioration de la spasticité.
b l'échelle CGI a évalué la réponse au traitement en fonction de la façon dont le patient se comportait dans sa vie en utilisant une échelle de 9 points (-4 = aggravation très marquée à + 4 = amélioration très marquée).
c l'échelle GAS est une échelle de 6 points (-3 [pire que le début], -2 [égal au début], -1 [moins que prévu], 0 [objectif prévu], +1 [un peu plus que prévu], +2 [beaucoup plus que prévu]).
d La douleur a été évaluée chez les participants âgés de 4 ans et plus et ayant un score de douleur > 0 au départ à l'inclusion, à l'aide de l'échelle d'auto-évaluation de la douleur (échelle des visages : 0 = pas de douleur à 10 = beaucoup de douleur).
ITM = intention de traiter modifiée ; incluait tous les participants randomisés ayant un score de base valide pour le MAS du groupe musculaire principal et au moins une mesure post-base aux semaines 2, 4 ou 6 pour le MAS du groupe musculaire principal et le CGI par le médecin. La population ITM a été analysée en fonction de la répartition aléatoire, indépendamment du traitement effectivement reçu.

Spasticité focale des membres inférieurs chez les patients pédiatriques

L'efficacité et la sécurité du BOTOX pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo. L'étude randomisée a porté sur 384 patients pédiatriques (128 BOTOX 8 unités/kg, 126 BOTOX 4 unités/kg et 130 placebo) souffrant de spasticité des membres inférieurs due à une infirmité motrice cérébrale et présentant un score de cheville d'au moins 2. Une dose totale de 4 unités/kg (maximum 150 unités) ou de 8 unités/kg (maximum 300 unités) ou de placebo a été injectée par voie intramusculaire et répartie entre le gastrocnémien, le soléaire et le tibialis postérieur. Tous les patients ont reçu une kinésithérapie standardisée. L'utilisation de techniques de guidage électromyographique, de stimulation nerveuse ou d'échographie a été nécessaire pour aider à la localisation correcte des muscles pour les injections. Le critère d'évaluation principal était la variation moyenne du score MAS pour la cheville aux semaines 4 et 6 par rapport à l'inclusion, et le principal critère d'évaluation secondaire était la moyenne du score CGI aux semaines 4 et 6. Le score GAS évalué par le médecin pour les objectifs fonctionnels actifs et passifs était un critère d'évaluation secondaire aux semaines 8 et 12. La démarche a été évaluée à l'aide du score de la démarche d'Edimbourg (EVG) aux semaines 8 et 12 dans un sous-ensemble de patients. Les patients ont été suivis pendant 12 semaines.

Les patients admissibles pouvaient participer à une étude d'extension ouverte, dans laquelle ils recevaient jusqu'à cinq traitements à des doses allant jusqu'à 10 unités/kg (maximum 340 unités), si plus d'un membre était traité.

Des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo ont été démontrées chez les patients traités avec le BOTOX 4 et 8 unités/kg pour le critère d'évaluation principal et à la plupart des points de mesure jusqu'à la semaine 12. L'amélioration du score MAS était similaire dans les deux groupes de traitement au BOTOX. Toutefois, à aucun moment, la différence par rapport au placebo n'a atteint ≥1 point sur l'échelle MAS. Voir le tableau ci-dessous. L'effet du traitement à l'analyse des répondeurs était inférieur à 15 % à tous les points de mesure.

Résultats des critères d'efficacité primaires et secondaires (Population ITM)

	BOTOX 4 Unités/kg (N=125)	BOTOX 8 Unités/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Variation moyenne des fléchisseurs plantaires par rapport à l'inclusion sur l'échelle MASa			
Moyenne des semaines 4 et 6	-1.01*	-1.06*	-0.80
Score CGIb moyen			
Moyenne des semaines 4 et 6	1.49	1.65*	1.36
Score GASc moyen			
Objectifs passifs à la 8e semaine	0.18*	0.19*	-0.26
Objectifs passifs à la 12e semaine	0.27	0.40*	0.00
Objectifs actifs à la 8e semaine	-0.03*	0.10*	-0.31
Objectifs actifs à la 12e semaine	0.09	0.37*	-0.12
Variation moyenne du score EVG par rapport à l'inclusion			
Semaine 8	-2.11	-3.12*	-0.86
Semaine 12	-2.07	-2.57	-1.68

* Différence statistiquement significative par rapport au placebo (p<0,05)
[a] L'échelle MAS est une échelle de 6 points (0 [aucune augmentation du tonus musculaire], 1, 1+, 2, 3, et 4 [membre rigide en flexion ou en extension]) qui mesure la force nécessaire pour déplacer un membre autour d'une articulation, une réduction du score représentant une amélioration de la spasticité.
[b] L'échelle CGI a évalué la réponse au traitement en fonction de la façon dont le patient se comportait dans sa vie en utilisant une échelle de 9 points (-4 = aggravation très marquée à + 4 = amélioration très marquée).
[c] L'échelle GAS est une échelle de 6 points (-3 [pire que le début], -2 [égal au début], -1 [moins que prévu], 0 [objectif prévu], +1 [un peu plus que prévu], +2 [beaucoup plus que prévu]).
[d] L'EVG est une échelle à 11 points qui évalue la démarche en fonction de la position du pied (5 points), de la position du genou (2 points), de la flexion du pied (2 points) et de la flexion du genou (2 points) sur une échelle ordinale à 3 points (0 [normal], 1 [flexion 1 ou extension 1] et 2 [flexion 2 ou extension 2] pour chaque élément, respectivement).
ITM = *intention de traiter modifiée* ; incluait tous les participants randomisés ayant un score MAS de base valide à la cheville avec le genou en extension et ≥1 mesure après la ligne de base aux semaines 2, 4 ou 6 pour le score MAS à la cheville avec le genou en extension et le CGI par le médecin. La population ITM a été analysée en fonction de la répartition aléatoire, indépendamment du traitement effectivement reçu.

Chez les patients pédiatriques atteints de spasticité des membres inférieurs, des anticorps neutralisants se sont développés chez 2 des 264 patients (0,8 %) traités au BOTOX pendant un maximum de 5 cycles de traitement, à partir des échantillons analysés dans le cadre d'une étude de phase 3 et de l'étude d'extension ouverte. Les deux patients ont continué à présenter un bénéfice clinique après les traitements ultérieurs au BOTOX.

Spasticité focale des membres supérieurs associée à un AVC chez l'adulte

L'efficacité et la sécurité du BOTOX pour le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo.

Cette étude randomisée a porté sur 126 patients adultes (64 BOTOX et 62 placebo) souffrant de spasticité des membres supérieurs (score Ashworth d'au moins 3 pour le tonus du fléchisseur du poignet et d'au moins 2 pour le tonus du fléchisseur des doigts) au moins 6 mois après un AVC. Le BOTOX (dose totale de 200 à 240 unités) ou le placebo ont été injectés par voie intramusculaire dans le fléchisseur profond des doigts, le fléchisseur sublimis des doigts, le fléchisseur radial du carpe, le fléchisseur ulnaire du carpe et, si nécessaire, dans l'adducteur du pouce et le long fléchisseur propre du pouce. L'utilisation d'une EMG/d'un stimulateur de nerfs a été recommandée pour aider à localiser correctement le muscle pour l'injection. Les patients ont été suivis pendant 12 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était le tonus des fléchisseurs du poignet à la semaine 6, mesuré par l'échelle d'Ashworth. Les critères d'évaluation secondaires principaux comprenaient l'évaluation globale du médecin, le tonus musculaire des fléchisseurs des doigts et le tonus des fléchisseurs du pouce à la semaine 6. Les résultats de l'étude sur le critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous.
Résultats des critères d'efficacité primaires et secondaires à la semaine 6 de l'étude 1

	BOTOX 200 à 240 unités (n = 64)	Placebo (n = 62)
Variation moyenne par rapport à l'inclusion pour le fléchisseur du poignet sur l'échelle d'Ashworth[a]	-1,7*	-0,5
Évaluation globale moyenne par le médecin de la réponse au traitement[b]	1,8*	0,6
Variation moyenne par rapport à l'inclusion pour le tonus du fléchisseur des doigts sur l'échelle d'Ashworth[a]	-1,3*	-0,5
Variation moyenne par rapport à l'inclusion pour le tonus du fléchisseur du pouce sur l'échelle d'Ashworth[a]	-1,66*	-0,48

* Significativement différent par rapport au placebo ($p < 0,05$)
[a] L'échelle d'Ashworth est une échelle à 5 points (0 [aucune augmentation du tonus musculaire] ; 1, 2, 3 et 4 [membre rigide en flexion ou en extension]) qui mesure la force nécessaire pour déplacer un membre autour d'une articulation, une réduction du score représentant une amélioration de la spasticité.
[b] L'évaluation globale par le médecin évalue la réponse au traitement en fonction de la façon dont le patient se comportait dans sa vie en utilisant une échelle allant de - 4 = aggravation très marquée à + 4 = amélioration très marquée.

Spasticité du membre inférieur associée à un AVC chez l'adulte

L'efficacité et la sécurité de BOTOX dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo incluant 468 patients après un AVC (233 BOTOX et 235 placebo) qui présentaient une spasticité de la cheville (score d'au minimum 3 sur l'échelle MAS [Modified Ashworth Scale]), au moins 3 mois après l'AVC. Une injection intramusculaire de 300 à 400 unités de BOTOX ou du placebo a été réalisée dans les muscles obligatoires pour l'étude, c.-à-d. les muscles gastrocnémien, soléaire et tibial postérieur et dans les muscles facultatifs, notamment les flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis et rectus femoris. Le critère d'évaluation primaire était la variation moyenne du score MAS pour la cheville aux semaines 4 et 6 par rapport à l'inclusion, et le principal critère d'évaluation secondaire était le score CGI (évaluation globale de la réponse par le médecin) aux semaines 4 et 6. Des différences statistiquement et cliniquement significatives entre les groupes ont été démontrées en faveur du BOTOX par rapport au placebo pour le critère d'efficacité primaire, le score MAS, et pour le principal critère d'évaluation secondaire le score GCI. Ces différences sont présentées dans le tableau ci-dessous. Pour le critère d'évaluation principal, à savoir le score MAS moyen pour la cheville aux semaines 4 et 6, aucune amélioration par rapport aux valeurs à l'inclusion n'a été observée chez les patients de 65 ans et plus du groupe BOTOX par rapport au placebo, probablement en raison du petit nombre de patients.

Critères d'éfficacité primaire et principaux critères d'efficacité secondaire (Population IT)

	BOTOX® 300 à 400 Unités (ITT) (N=233)	Placebo (N=235)
Variations moyennes du score MAS des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville par rapport à l'inclusion		
Moyenne aux semaines 4 et 6	-0,8*	-0,6
Score CGI moyen		
Moyenne aux semaines 4 et 6	0,9*	0,7
Variation moyenne du score MAS des fléchisseurs des orteils		
Moyenne FHaL aux semaines 4 et 6	-1,02*	-0,6
Moyenne FDL aux semaines 4 et 6	-0,88	- 0,77
Variations moyennes du score MAS des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville par rapport à l'inclusion	**≥ 65 ans N = 60**	**≥ 65 ans N = 64**
Moyenne aux semaines 4 et 6	-0,7	-0,7

*Différence significative par rapport au placebo ($p<0,05$)
IT – intention de traiter

Une autre étude clinique de phase 3 multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, randomisée, a été menée chez des patients adultes après un AVC atteints de spasticité des membres inférieurs affectant la cheville. Au total, 120 patients ont été randomisés pour recevoir soit BOTOX (n = 58) (dose totale de 300 unités) soit un placebo (n = 62). Cette étude a été menée exclusivement chez des patients japonais ayant un score sur l'Échelle d'Ashworth modifiée (Modified Ashworth Scale, MAS) ≥ 3 et qui avaient subi un AVC 6,5 ans auparavant en moyenne.

Une amélioration significative par rapport au placebo a été observée dans le critère d'évaluation principal à savoir la variation globale du score MAS pour la cheville à la semaine 12 par rapport à l'inclusion qui a été calculée en utilisant l'approche de l'aire sous la courbe (ASC). Des améliorations significatives par rapport au placebo ont été observées au niveau de la variation moyenne du score MAS pour la cheville aux visites individuelles post-traitement aux semaines 4, 6 et 8 par rapport à l'inclusion. La proportion de répondeurs (patients présentant au moins une amélioration d'un grade) était également significativement plus élevée que chez les patients traités par placebo à ces visites.

Le traitement par BOTOX était également associé à une amélioration significative de l'impression globale clinique (CGI) de l'invalidité fonctionnelle selon l'investigateur (critère d'évaluation secondaire, aucun ajustement pour multiplicité) par rapport au placebo. Il n'y avait aucune amélioration cliniquement significative dans la fonction mesurée par l'échelle d'évaluation par le du médecin (Physician's Rating Scale, PRS) et dans la vitesse de marche.

Les résultats de l'étude de phase 3 sont présentés ci-dessous.

Critères d'efficacité primaire et secondaire

	BOTOX (n = 58)	**Placebo (n = 62)**	**Valeur p**
ASC moyenne dans le score MAS			
ASC (jour 0 à semaine 12)	-8,5	-5,1	0, 006
Variation moyenne du score MAS par rapport à l'inclusion			
Inclusion	3,28	3,24	
Semaine 1	-0,61	-0,52	0,222
Semaine 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Semaine 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Semaine 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Semaine 12	-0,56	-0,40	0,240
Pourcentage de répondeurs*			
Semaine 1	52,6 %	38,7 %	0,128
Semaine 4	67,9 %	30,6 %	< 0,001
Semaine 6	68,4 %	36,1 %	< 0,001
Semaine 8	66,7 %	32,8 %	< 0,001
Semaine 12	44,4 %	34,4 %	0,272

*Patients ayant présenté une amélioration d'au moins 1 grade du score MAS par rapport à l'inclusion

Une réponse cohérente a été observée avec la reprise du traitement.

Migraine chronique

BOTOX bloque la libération des neurotransmetteurs intervenant dans la genèse de la douleur. Le mécanisme d'action de BOTOX dans le soulagement des symptômes de la migraine chronique est mal connu. Des études pharmacodynamiques précliniques et cliniques laissent supposer que BOTOX supprime la sensibilisation périphérique et inhibe donc potentiellement la sensibilisation centrale.

Les principaux résultats obtenus à partir des données d'efficacité combinées de deux essais cliniques de phase 3 après deux traitements par BOTOX administrés à un intervalle de 12 semaines, chez des patients migraineux chroniques ayant présenté pendant une période d'inclusion de 28 jours au moins 4 épisodes et ≥ 15 jours de céphalées (avec au moins 4 heures de céphalée continue), avec au moins 50 % de jours avec céphalée migraineuse/jours de migraine probable, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Variation moyenne par rapport à la semaine 24 par rapport à l'inclusion	BOTOX n=688	Placebo n=696	Valeur p
Fréquence de jours de céphalée	-8,4	-6,6	p<0,001
Fréquence de jours de céphalée modérés/sévères	-7,7	-5,8	p<0,001
Fréquence de jours de migraine/migraine probable	-8,2	-6,2	p<0,001
% de patients ayant présenté une diminution de 50 % des jours de céphalée	47 %	35 %	p<0,001
Total des heures cumulées de céphalée aux jours de maux de tête	-120	-80	p<0,001
Fréquence d'épisodes de céphalée	-5,2	-4,9	p=0,009
Scores totaux à l'échelle d'impact des céphalées (HIT-6)	-4,8	-2,4	p<0,001

Bien que la puissance des études était insuffisante pour mettre en évidence des différences dans les sous-groupes, l'effet du traitement apparaît plus faible dans le sous-groupe de patients de sexe masculin (n=188) et les non-Caucasiens (n=137) que dans la population totale de l'étude entière.

AFFECTIONS VÉSICALES

Vessie hyperactive chez l'adulte

Deux études cliniques de phase 3 multicentriques, randomisées, en double aveugle, contre placebo, d'une durée de 24 semaines, ont été menées chez des patients présentant une vessie hyperactive avec symptômes d'incontinence urinaire, urgence mictionnelle et mictions fréquentes. Au total, 1105 patients dont les symptômes n'avaient pas été traités de manière adéquate avec au moins un traitement anticholinergique (réponse inadéquate ou effets indésirables intolérables), ont été randomisés à recevoir soit 100 unités de BOTOX (n = 557), soit un placebo (n = 548).

Dans les deux études, on a observé des améliorations significatives par rapport au placebo en ce qui concerne la variation de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire pour BOTOX (100 unités) au point de mesure principal de la semaine 12 par rapport à l'inclusion (moyenne à l'inclusion de 5,49 pour BOTOX et de 5,39 pour le placebo), y compris la proportion de patients secs. En utilisant l'échelle Treatment Benefit Scale, la proportion de patients faisant état d'une réponse positive au traitement (leur état avait été « grandement amélioré » ou « amélioré ») était significativement plus importante dans le groupe BOTOX que dans le groupe placebo dans les deux études. Des améliorations significatives par rapport au placebo ont également été observées pour la fréquence journalière des mictions, l'urgence mictionnelle et les épisodes de nycturie. Le volume évacué par miction était lui aussi significativement plus important. Des améliorations significatives ont été observées pour tous les symptômes de vessie hyperactive à partir de la 2e semaine.

Le traitement par BOTOX a été associé à des améliorations significatives par rapport au placebo en ce qui concerne la qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide des questionnaires Incontinence Quality of Life (I-QOL) (comportant le comportement d'évitement et limitant, l'impact psychosocial et la gêne sociale) et le King's Health Questionnaire (KHQ) (comportant l'impact de l'incontinence, les limitations des activités quotidiennes, les limitations sociales, les limitations physiques, les relations personnelles, les émotions, le sommeil/l'énergie et la sévérité/les mesures d'adaptation).
On n'a pas observé de différence globale d'efficacité après un traitement par BOTOX entre les patients âgés de ≥ 65 ans et ceux âgés de < 65 ans.

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

Critères d'efficacité primaires et secondaires à l'inclusion et modification par rapport aux valeurs à l'inclusion dans les études pivots combinées :

	Botox 100 unités (N=557)	Placebo (N=548)	Valeur p
Fréquence journalière des épisodes d'incontinence urinaire*			
Moyenne à l'inclusion	5,49	5,39	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12 [a]	**-2,80**	**-0,95**	**< 0,001**
Proportion avec réponse positive au traitement en utilisant l'échelle Treatment Benefit Scale (%)			
Semaine 2	64,4	34,7	< 0,001
Semaine 6	68,1	32,8	< 0,001
Semaine 12[a]	**61,8**	**28,0**	**< 0,001**
Fréquence journalière des épisodes mictionnels			
Moyenne à l'inclusion	11,99	11,48	
Variation moyenne à la semaine 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12 [b]	**-2,35**	**-0,87**	**< 0,001**
Fréquence journalière des épisodes d'urgence mictionnelle			
Moyenne à l'inclusion	8,82	8,31	
Variation moyenne à la semaine 2	-2,89	-1,35	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Variation moyenne à la semaine 12 [b]	**-3,30**	**-1,23**	**< 0,001**
Score total au questionnaire Incontinence Quality of Life			
Moyenne à l'inclusion	34,1	34,7	
Variation moyenne à la semaine 12 [bc]	**+22,5**	**+6,6**	**< 0,001**
King's Health Questionnaire : limitation des activités quotidiennes			
Moyenne à l'inclusion	65,4	61,2	
Variation moyenne à la semaine 12 [bc]	**-25,4**	**-3,7**	**< 0,001**
King's Health Questionnaire : limitation sociale			
Moyenne à l'inclusion	44,8	42,4	
Variation moyenne à la semaine 12[bc]	**-16,8**	**-2,5**	**< 0,001**

* Le pourcentage de patients qui étaient secs (sans incontinence) à la semaine 12 était de 27,1 % pour le groupe BOTOX et de 8,4 % pour le groupe placebo. Les proportions de patients obtenant au moins une réduction de 75 % et de 50 % par rapport aux valeursà l'inclusion en ce qui concerne les épisodes d'incontinence urinaire ont été respectivement de 46,0 % et 60,5 % dans le groupe BOTOX contre 17,7 % et 31,0 % dans le groupe placebo.
[a] Critères d'évaluation co-primaires
[b] Critères d'évaluation secondaires
[c] La différence minimale importante par rapport à la valeur initiale prédéfinie a été de +10 points pour l'I-QOL et de –5 points pour le KHQ

La durée médiane de la réponse après traitement par BOTOX, basée sur la demande par le patient d'un re-traitement, a été de 166 jours (~ 24 semaines). La durée médiane de réponse, selon la demande de retraitement par les patients, chez les patients qui ont continué dans l'étude d'extension

en ouvert et ont reçu des traitements uniquement par BOTOX 100 Unités (N=438), était de 212 jours (~30 semaines).

Bien qu'on n'ait étudié qu'un nombre limité de patients âgés de < 40 ans (n = 88, 8,0 %), de non-caucasiens (n = 101, 9,1 %) et de sujets de sexe masculin (n = 135, 12,2 %) dans les deux études cliniques de phase 3, les données de ces sous-groupes étayaient un effet positif du traitement. On a observé une incidence plus élevée des effets indésirables rétention urinaire, volume urinaire résiduel et pollakiurie chez les hommes que chez les femmes. Les résultats des co-critères d'évaluation primaires chez les hommes sont présentés ci-dessous :

Co-critères d'évaluation primaire de l'efficacité à l'inclusion et modification par rapport à l'inclusion chez les patients de sexe masculin (études pivots combinées)

	Botox 100 unités (N=61)	**Placebo (N=74)**	**Valeur p**
Fréquence journalière des épisodes d'incontinence urinaire			
Moyenne à l'inclusion	5,61	4,33	
Variation moyenne à la semaine 12	-1,86	-1,23	0,612
Proportion avec réponse positive au traitement en utilisant l'échelle Treatment Benefit Scale (%)			
Semaine 12	40,7	25,4	0,060

Un total de 839 patients ont été évalués dans une étude d'extension ouverte à long terme (758 femmes, 81 hommes). Pour tous les critères d'évaluation de l'efficacité, les patients ont présenté une réponse constante avec les re-traitements. Dans le sous-groupe de 345 patients (316 femmes, 29 hommes) qui ont atteint la semaine 12 du 3e cycle de traitement, les réductions moyennes de la fréquence journalière de l'incontinence urinaire ont été respectivement de -3,07, -3,49 et -3,49 épisodes à la semaine 12 après le premier, le second et le troisième traitement par 100 unités de BOTOX. Les proportions correspondantes de patients présentant une réponse positive au traitement à l'échelle Treatment Benefit Scale ont été respectivement de 63,6 %, 76,9 % et 77,3 %.

Dans les études pivots, aucun des 615 patients avec échantillons analysés n'a développé d'anticorps neutralisants. Chez les patients dont les échantillons ont été analysés au cours des études pivots de phase 3 et des études d'extension en ouvert, des anticorps neutralisants se sont développés chez 0 des 954 patients (0,0 %) lorsqu'ils ont reçu des doses de BOTOX 100 Unités, et chez 3 des 260 patients (1,2 %) après avoir reçu par la suite au moins une dose de 150 Unités. L'un de ces trois patients a continué à tirer un bénéfice clinique. Par rapport à la population générale traitée par BOTOX, les patients qui ont développé des anticorps neutralisants présentaient généralement une durée de réponse plus courte et ont reçu par la suite des traitements plus fréquents (voir rubrique 4.4).

Vessie hyperactive chez le patient pédiatrique

Des données limitées d'efficacité sont disponibles avec une étude clinique randomisée, multicentrique en double aveugle et en groupes parallèles (191622-137) menée chez des patients de 12 à 17 ans présentant une vessie hyperactive avec symptômes d'incontinence urinaire. Un total de 55 patients (sur les 108 prévus) ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un médicament anticholinergique ont été recrutés, entraînant une taille d'échantillon insuffisante pour conclure à l'efficacité dans cette population. Les patients ont été randomisés pour recevoir 25 unités, 50 unités ou 100 unités, sans dépasser 6 unités/kg de poids corporel ; N=18, N=17, N=20 pour BOTOX 25 unités, BOTOX 50 unités et BOTOX 100 unités, respectivement. Avant l'administration du traitement, les patients ont reçu une anesthésie selon les pratiques locales. Tous les patients ont reçu une anesthésie générale ou une sédation consciente.

Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires à l'inclusion et modification par rapport à l'inclusion dans une étude clinique en double aveugle et en groupes parallèles

	BOTOX 100 unités N=20	**BOTOX 50 unités N=17**	**BOTOX 25 unités N=18**	**Valeur p BOTOX 100 vs 25 unités**	**Valeur p BOTOX 50 vs 25 unités**
Fréquence journalière des épisodes d'incontinence urinaire diurne[a] Moyenne à l'inclusion Variation moyenne* à la semaine 12** (IC à 95 %)	3,6 -2,3 (-3,8 ; -0,9)	3,5 -1,0 (-2,6 ; 0,7)	5,3 -1,4 (-3,0 ; 0,2)	0,3802	0,7330
Proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion de la fréquence journalière des épisodes d'IU diurne[b] (%) Semaine 12[c] (IC à 95 %)	80,0 (56,3 ; 94,3)	47,1 (23,0 ; 72,2)	50,0 (26,0 ; 74,0)	0,0472	0,9924
Réponse positive au traitement (« grandement amélioré » ou « amélioré »)[b] (%) Semaine 12[c] (IC à 95 %)	68,4 (43,5 ; 87,4)	70,6 (44,0 ; 89,7)	52,9 (27,8 ; 77,0)	0,6092	0,4824
Fréquence journalière des épisodes mictionnels diurnes[b] Moyenne à l'inclusion Variation moyenne* à la semaine 12** (IC à 95 %)	8,1 -1,0 (-3,0 ; 1,0)	8,5 0,3 (-1,7 ; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9 ; 0,2)	0,5743	0,1451
Fréquence journalière des épisodes d'urgence mictionnelle diurne[b] Moyenne à l'inclusion Variation moyenne* à la semaine 12** (IC à 95 %)	4,4 -2,2 (-4,1 ; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8 ; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9 ; 0,2)	0,8206	0,9604

IC = intervalle de confiance
* La variation moyenne aux moindres carrés (MC) par rapport à l'inclusion, la différence de traitement, l'IC à 95 % et la valeur p sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant les valeurs initiales comme covariable et le groupe de traitement comme facteur. Les valeurs de dernière observation reportée ont été utilisées pour analyser la variable d'efficacité principale.
** Échéance principale
a. Variable principale.
b. Variable secondaire.
c. Les valeurs p sont obtenues à l'aide d'un test de Cochran–Mantel–Haenszel, stratifié en fonction des épisodes d'incontinence d'urgence urinaire diurne à l'inclusion (≤ 6 ou > 6). L'IC à 95 % exact (Clopper-Pearson) est calculé à l'aide de la distribution binomiale.

Chez 55 patients pédiatriques qui, au début de l'étude, avaient un résultat négatif pour les anticorps de liaison ou neutralisants et qui avaient au moins une valeur évaluable après le début de l'étude dans une étude randomisée en double aveugle, aucun n'a développé d'anticorps neutralisants après avoir reçu de 25 à 100 unités de BOTOX.

Incontinence urinaire due à une hyperactivité neurogène du détrusor chez l'adulte

Etudes pivots phase 3

Deux études cliniques multicentriques de phase 3 randomisées, menées en double aveugle et contrôlées contre placebo, ont été menées auprès de patients souffrant d'incontinence urinaire due à une hyperactivité neurogène du détrusor, qui urinaient spontanément ou qui étaient sondés. Au total, 691 patients présentant une lésion médullaire ou souffrant de sclérose en plaques qui n'étaient pas adéquatement traités avec au moins un agent anticholinergique, ont été inclus. Ces patients ont été randomisés pour recevoir soit 200 unités de BOTOX (n = 227), soit 300 unités de BOTOX (n = 223), soit un placebo (n = 241).

Dans ces deux études de phase 3, des améliorations significatives ont été observées comparativement au placebo pour la variable d'efficacité principale (variation de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence par rapport à l'inclusion), en faveur de BOTOX (200 unités et 300 unités) au moment de l'évaluation du critère d'efficacité principal à la semaine 6, le pourcentage de patients secs étant inclus. Des améliorations significatives des paramètres urodynamiques ont été observées, dont l'augmentation de la capacité cystométrique maximale et la diminution du pic de pression détrusorienne lors de la première contraction involontaire du détrusor. Des améliorations significatives ont également été observées, comparativement au placebo, au niveau des scores de qualité de vie liée à la santé et spécifiques à l'incontinence, rapportés par les patients, tels que mesurés par le questionnaire I-QOL (Incontinence Quality of Life) (y compris le comportement d'évitement et limitant les impacts psychosociaux et la gêne sociale). Aucun avantage supplémentaire du BOTOX 300 unités par rapport au BOTOX 200 unités n'a été démontré et un profil de sécurité plus favorable a été observé avec le BOTOX 200 unités.

Les résultats combinés des études pivot combinées sont présentés ci-dessous :

Critères d'évaluation primaires et secondaires à l'inclusion et modification par rapport à l'inclusion dans les études pivots combinées :

	BOTOX 200 unités (N = 227)	**Placebo (N=241)**	**Valeurs p**
Fréquence hebdomadaire de l'incontinence urinaire*			
Moyenne à l'inclusion	32,4	31,5	
Variation moyenne à la semaine 2	-17,7	-9,0	p<0,001
Variation moyenne à la semaine 6[a]	**-21,3**	**-10,5**	**p<0,001**
Variation moyenne à la semaine 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Capacité cystométrique maximale (ml)			
Moyenne à l'inclusion	250,2	253,5	
Variation moyenne à la semaine 6 [b]	**+153,6**	**+11,9**	**p<0,001**
Pression détrusorienne maximale au cours de la 1re contraction involontaire du détrusor (cmH_20)			
Moyenne à l'inclusion	51,5	47,3	
Variation moyenne à la semaine 6 [b]	**-32,4**	**+1,1**	**p<0,001**
Score total de la qualité de vie spécifique à l'incontinence[c, d]			
Moyenne à l'inclusion	35,37	35,32	
Variation moyenne à la semaine 6 [b]	**+25,89**	**+11, 15**	**p<0,001**
Variation moyenne à la semaine 12	+28,89	+8,86	p<0,001

* *Le pourcentage de patients secs (ne souffrant pas d'incontinence) au cours de la semaine 6 était de 37 % pour le groupe BOTOX 200 unités et 9 % pour le groupe placebo. Les proportions de patients atteignant une réduction d'au moins 75 % par rapport à l'inclusion des épisodes d'incontinence étaient de 63 % et 24 % respectivement. Les proportions de patients atteignant une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion étaient de 76 % et 39 % respectivement.*

[a] *Critère d'évaluation primaire*

[b] *Critères d'évaluation secondaires*

[c] *L'échelle des scores totaux au questionnaire I-QOL vont de 0 (problème maximum) à 100 (aucun problème).*

[d] *Dans les études pivot, la différence minimale importante pré-spécifiée (MID, minimally important difference) pour le score total au I-QOL était de 8 points, d'après les estimations de la MID de 4 à 11 points rapportées chez les patients présentant une hyperactivité neurogène du détrusor.*

La durée médiane de réponse dans les deux études pivots, selon la demande de retraitement par les patients, était de 256 à 295 jours (36-42 semaines) pour le groupe recevant une dose de 200 unités par rapport à 92 jours (13 semaines) pour le groupe placebo. La durée médiane de réponse, selon la demande de retraitement par les patients, chez les patients qui ont poursuivi dans l'étude d'extension en ouvert et ont reçu des traitements uniquement par BOTOX 200 Unités (N=174), était de 253 jours (~36 semaines).

Pour tous les critères d'évaluation d'efficacité, les patients ont présenté une réponse cohérente avec un retraitement.

Dans les études pivots, aucun des 475 patients présentant une hyperactivité neurogène du détrusor et dont les échantillons ont été analysés n'a développé d'anticorps neutralisants. Chez les patients dont les échantillons ont été analysés au cours du programme de développement du médicament (y compris l'étude d'extension en ouvert), des anticorps neutralisants se sont développés chez 3 des 300 patients (1,0 %) lorsqu'ils ont reçu uniquement des doses de BOTOX 200 Unités, et chez 5 des 258 patients (1,9 %) après avoir reçu au moins une dose de 300 Unités. Quatre de ces huit patients ont continué à tirer un bénéfice clinique. Par rapport à la population générale traitée par BOTOX, les patients qui ont développé des anticorps neutralisants présentaient généralement une durée de réponse plus courte et ont reçu par la suite des traitements plus fréquents (voir rubrique 4.4).

Étude menée après l'autorisation de mise sur le marché

Une étude contrôlée par placebo, en double aveugle, menée après l'autorisation de mise sur le marché, a été réalisée chez des patients atteints de sclérose en plaques (SP) et présentant une incontinence urinaire due à une hyperactivité neurogène du détrusor qui n'étaient pas adéquatement traités par au moins un agent anticholinergique et qui n'étaient pas sondés à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés pour recevoir 100 Unités de BOTOX (N=66) ou un placebo (N=78).

On a observé des améliorations significatives par rapport au placebo dans la variable d'efficacité primaire (variation de la fréquence journalière des épisodes d'incontinence par rapport à l'inclusion) pour BOTOX (100 Unités) à l'évaluation du critère d'efficacité primaire de la semaine 6, y compris le pourcentage de patients secs. On a également observé des améliorations significatives dans les paramètres urodynamiques, au niveau du questionnaire sur la qualité de vie liée à l'incontinence (I-QOL) ainsi que dans le comportement d'évitement et limitant les impacts psychosociaux et la gêne sociale. Les résultats de l'étude menée après l'autorisation de mise sur le marché sont présentés ci-dessous :

Critères d'évaluation primaire et secondaires à l'inclusion et modification par rapport à l'inclusion au cours de l'étude sur le BOTOX 100 Unités réalisée après l'autorisation de mise sur le marché chez des patients atteints de SEP et non sondés à l'inclusion:

	BOTOX 100 Unités (N=66)	**Placebo (N=78)**	**valeurs de p**
Fréquence journalière de l'incontinence urinaire*			
Moyenne à l'inclusion	4,2	4,3	
Modification moyenne à la Semaine 2	-2,9	-1,2	p<0,001
Modification moyenne à la Semaine 6[a]	**-3,3**	**-1,1**	**p<0,001**
Modification moyenne à la Semaine 12	-2,8	-1,1	p<0,001
Capacité cystométrique maximale (ml)			
Moyenne à l'inclusion de l'étude	246,4	245,7	
Modification moyenne à la Semaine 6 [b]	**+127,2**	**-1,8**	**p<0,001**
Pression maximale du détrusor au cours de la 1re contraction involontaire du détrusor (cmH_2O)			
Moyenne à l'inclusion			
Modification moyenne à la Semaine 6 [b]	35,9 **-19,6**	36,1 **+3,7**	**p=0,007**
Score total de la qualité de vie liée à l'incontinence urinaire[c, d]			
Moyenne à l'inclusion de l'étude			
Modification moyenne à la Semaine 6 [b]	32,4 **+40,4**	34,2 **+9,9**	**p<0,001**
Changement moyen à la Semaine 12	+38,8	+7,6	p<0,001

** Le pourcentage de patients secs (sans incontinence) jusqu'à la Semaine 6 était de 53,0 % (groupe BOTOX 100 Unités) et de 10,3 % (placebo)*
[a] Critère d'évaluation primaire
[b] Critères d'évaluation secondaires
[c] L'échelle des scores totaux de l'I-QOL allait de 0 (problème maximal) à 100 (aucun problème).
[d] La différence minimale importante (DMI) prédéfinie pour le score total de l'I-QOL était de 11 points selon les estimations des DMI de 4 à 11 points rapportées chez les patients présentant une hyperactivité neurogène du détrusor.

La durée médiane de réponse dans cette étude, selon la demande de retraitement par les patients, était de 362 jours (~52 semaines) pour le groupe recevant BOTOX 100 unités par rapport à 88 jours (~13 semaines) pour le groupe placebo.

Hyperactivité neurogène du détrusor chez le patient pédiatrique

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles (191622-120) a été menée chez des patients âgés de 5 à 17 ans souffrant d'incontinence urinaire due à une hyperactivité du détrusor associée à une affection neurologique et utilisant un cathétérisme intermittent propre. Au total 113 patients (dont 99 souffrant d'un dysraphisme spinal tel qu'une spina-bifida, 13 souffrant d'une lésion de la moelle épinière et 1 souffrant de myélite transverse), qui présentaient une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un médicament anticholinergique. Ces patients ont été randomisés à 50 unités, 100 unités ou 200 unités de BOTOX sans dépasser 6 unités/kg de poids corporel. Les patients ayant reçu moins que la dose randomisée en raison du maximum de 6 unités/kg ont été assignés au groupe posologique le plus proche pour l'analyse ; N= 38, N=45 et N=30 pour BOTOX 50 unités, BOTOX 100 unités et BOTOX 200 unités, respectivement. Avant l'administration du traitement, les patients ont reçu une anesthésie sur base de leur âge et des pratiques locales. Cent neuf patients (97,3 %) ont reçu une anesthésie générale ou une sédation consciente (requise pour les patients < 12 ans) et 3 patients (2,7 %) ont reçu une anesthésie locale (autorisée uniquement pour les patients ≥ 12 ans).

Valeurs à l'inclusion et évolution des valeurs à l'inclusion de la fréquence journalière des épisodes d'incontinence urinaire diurne, du volume d'urine lors du premier sondage matinal et de la pression maximale du détrusor pendant la phase de stockage (cmH_2O) dans une étude clinique en double aveugle et en groupes parallèles

	BOTOX 200 unités (N=30)	**BOTOX 100 unités (N=45)**	**BOTOX 50 unités (N=38)**	**valeur de p*** **BOTOX 200 *vs* 50 unités**	**valeur de p *** **BOTOX 100 *vs* 50 unités**
Fréquence journalière d'épisodes d'incontinence urinaire diurne[a]					
Moyenne au début de l'étude (ET)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Changement moyen* à la Semaine 2	-1,1	-1,0	-1,2		
Changement moyen* à la Semaine 6** (IC 95 %)	-1,3 (-1,8 ; -0,9)	-1,3 (-1,7 ; -0,9)	-1,3 (-1,7 ; -0,9)	0,9123	0,9949
Changement moyen* à la Semaine 12	-0,9	-1,4	-1,2		
Volume d'urine lors du premier sondage matinal (ml) [b]					
Moyenne au début de l'étude (ET)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Changement moyen* à la Semaine 2	63,2	29,4	31,6		
Changement moyen* à la Semaine 6** (IC 95 %)	87,5 (52,1 ; 122,8)	34,9 (7,9 ; 61,9)	21,9 (-7,2 ; 51,1)	0,0055	0,5117
Changement moyen* à la Semaine 12	45,2	55,8	12,9		
Pression maximale du détrusor pendant la phase de stockage (cmH_2O)[b]					
Moyenne au début de l'étude (ET)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Changement moyen* à la Semaine 6** (IC 95 %)	-27,3 (-36,4 ; -18,2)	-20,1 (-27,3 ; -12,8)	-12,9 (-20,4 ; -5,3)	0,0157	0,1737

IC = intervalle de confiance
*La variation moyenne aux moindres carrés (MC), l'IC à 95 % et les valeurs de p sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant les valeurs à l'inclusion comme covariable et le groupe de traitement, l'âge (< 12 ans ou ≥ 12 ans), les épisodes d'incontinence urinaire diurne (≤ 6 ou > 6) de départ et le traitement anticholinergique (oui/non) au début comme facteurs.
*** Échéance principale*
[a] Critère d'évaluation principal
[b] Critère d'évaluation secondaire

La durée médiane de réponse dans cette étude, basée sur la demande du patient pour un nouveau traitement, était de 214 jours (31 semaines), 169 jours (24 semaines) et 207 jours (30 semaines) pour les groupes recevant respectivement BOTOX 50 unités, BOTOX 100 unités et BOTOX 200 unités.

Chez 99 patients pédiatriques qui, au début de l'étude, avaient un résultat négatif pour les anticorps de liaison ou les anticorps neutralisants et qui avaient au moins une valeur évaluable après le début de l'étude dans une étude randomisée en double aveugle et une étude d'extension en double aveugle, aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisants après avoir reçu de 50 à 200 unités de BOTOX.

AFFECTIONS DE LA PEAU ET DES APPENDICES CUTANES

Hyperhidrose axillaire primaire

Un essai clinique multicentrique a été réalisé en double aveugle chez des patients présentant une hyperhidrose axillaire primaire bilatérale persistante (définie par une mesure gravimétrique à l'inclusion démontrant une quantité de production de sueur dans chaque aisselle d'au moins 50 mg sur une période de 5 minutes à température ambiante et au repos). 320 patients ont été randomisés pour recevoir soit 50 unités de BOTOX (n=242) soit le placebo (n=78). Les répondeurs étaient définis comme les patients montrant une réduction de production de sueur axillaire d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion.
Le taux de réponse quatre semaines après l'injection (critère principal) était de 93,8 % dans le groupe BOTOX contre 35,9 % dans le groupe placebo (p<0,001). Le nombre de répondeurs dans le groupe BOTOX a continué d'être significativement plus élevé (p<0,001) que dans le groupe placebo à tous les points de mesure, jusqu'à 16 semaines suivant l'injection.

Une étude ouverte de suivi a ensuite été réalisée, incluant 207 patients éligibles ayant reçu jusqu'à 3 administrations de BOTOX. Au total, 174 patients ont achevé la période de 16 mois qui représente la combinaison des 2 études (4 mois en double aveugle et 12 mois de suivi en ouvert). Le taux de réponse clinique à 16 semaines suivant le premier (n=287), le deuxième (n=123) et le troisième (n=30) traitement était respectivement de 85,0 %, 86,2 % et 80 %. La durée moyenne de l'effet (basée sur la combinaison de l'étude en dose unique et de l'étude de suivi en ouvert) était de 7,5 mois après le premier traitement ; celle-ci était cependant supérieure ou égale à 1 an chez 27,5 % des patients.

On dispose d'une expérience limitée d'études cliniques concernant l'utilisation de BOTOX dans l'hyperhidrose axillaire primaire chez des enfants âgés de 12 à 18 ans. Une seule étude de sécurité non contrôlée, d'une durée d'un an, à doses répétées, a été menée chez des patients pédiatriques américains âgés de 12 à 17 ans (n=144) présentant une hyperhidrose primaire sévère des aisselles. Les participants étaient principalement de sexe féminin (86,1 %) et de type caucasien (82,6 %). Les participants ont été traités avec une dose de 50 unités par aisselle, pour une dose totale de 100 unités par patient par traitement. Néanmoins, aucune étude de recherche de dose n'a été réalisée chez des adolescents, si bien qu'on ne peut émettre de recommandation concernant la posologie. L'efficacité et la sécurité de BOTOX dans ce groupe n'ont pas été établies de manière concluante.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales de la substance active :

Après injection, les études de distribution chez le rat mettent en évidence une diffusion musculaire lente de la neurotoxine botulique de type A radiomarquée à l'iode 125 dans le muscle gastrocnémien. Elle est suivie d'une métabolisation systémique rapide et d'une excrétion urinaire. La quantité de produit radiomarqué dans le muscle a diminué avec une demi-vie de 10 heures environ. Au site d'injection, les éléments radioactifs étaient liés à de grosses molécules protéiques, tandis que dans le plasma, ils étaient liés à de petites molécules. Cela suggère une métabolisation systémique rapide du substrat. Dans les 24 heures suivant l'administration, 60 % de la radioactivité se retrouvent dans les urines. La toxine est probablement métabolisée par des protéases et les composants moléculaires sont recyclés par les voies métaboliques normales.

En raison de la nature de ce produit, on n'a pas réalisé d'études de pharmacocinétique classique (absorption, distribution, biotransformation et élimination) (ADME).

Caractéristiques cliniques :

On estime qu'aux doses thérapeutiques, BOTOX se caractérise par une faible distribution systémique. Des études cliniques utilisant des techniques électromyographiques à fibre unique ont révélé une augmentation de l'activité électrophysiologique neuromusculaire dans les muscles distants du site d'injection, sans aucun signe ou symptôme clinique associé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Études sur la reproduction

Lorsque des souris, des rats et des lapins en gestation ont reçu des injections intramusculaires de BOTOX pendant la période d'organogenèse, la dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour le développement était de 4,1 et 0,125 unités/kg, respectivement. En administrant des doses plus fortes, on a pu observer une réduction du poids des fœtus et/ou un retard d'ossification ainsi que des avortements chez les lapins.

Fertilité et reproduction

Le NOAEL reproductive suivant l'injection intramusculaire de BOTOX était de 4 unités/kg chez les rats mâles et 8 unités/kg chez les rats femelles. Des dosages plus élevés étaient associés à des réductions dose-dépendantes de la fertilité. Pourvu qu'une imprégnation a eu lieu, il n'y avait pas d'effets indésirables sur le nombre ou la viabilité des embryons engendrés ou conçues par les rats mâles ou femelles traités.

Autres études

Outre les études de toxicité sur la reproduction, les études de sécurité précliniques suivantes ont été conduites avec BOTOX : toxicité aiguë, toxicologie en administration répétée, tolérance locale, mutagénicité, pouvoir antigénique, compatibilité sanguine chez l'homme. Ces études n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme aux doses cliniquement significatives.

Dans une étude où de jeunes rats ont reçu une injection intramusculaire de BOTOX toutes les deux semaines à partir du 21e jour postnatal pendant 3 mois à des doses de 8, 16 ou 24 unités/kg, on a observé des changements dans la taille/géométrie des os associés à une diminution de la densité et de la masse osseuses secondaire à la désutilisation des membres, un manque de contraction des muscles et une diminution de la prise de poids. Les changements étaient moins sévères à la dose la plus faible testée, avec des signes de réversibilité à tous les niveaux de dose. La dose sans effet nocif observé chez les animaux juvéniles (8 unités/kg) est similaire à la dose maximale adulte (400 unités) et inférieure à la dose maximale pédiatrique (340 unités) sur la base du poids corporel (kg).

Aucune toxicité systémique n'a été observée après une seule injection dans le détrusor d'une dose <50 unités/kg de BOTOX chez des rats. Pour simuler une injection par inadvertance, une seule dose de BOTOX (~7 unités/kg) a été administrée dans l'urètre prostatique et le rectum proximal, la vésicule séminale et la paroi vésicale ou l'utérus chez des singes (~3 unités/kg). Aucun effet clinique indésirable n'a été observé. Dans le cadre d'une étude de 9 mois avec administrations répétées dans le détrusor (4 injections), une ptose a été observée à des doses de 24 unités/kg et une mortalité a été observée à des doses ≥ 24 unités/kg. Une dégénérescence/régénération des fibres musculaires a été observée au niveau du tissu musculaire squelettique chez des animaux recevant des doses de 24 unités/kg et supérieures. Ces modifications myopathiques ont été considérées comme étant des effets secondaires de l'exposition systémique. De plus, une dégénérescence des fibres musculaires a été observée chez un animal recevant une dose de 12 unités/kg. La lésion observée chez cet animal était de sévérité minime et considérée comme n'étant associée à aucune manifestation clinique. Il n'a pas été possible de déterminer avec certitude si elle était associée au traitement par le BOTOX. La dose de 12 unités/kg correspond à une exposition au BOTOX 3 fois supérieure à la dose clinique recommandée de 200 unités pour l'incontinence urinaire due à une hyperactivité neurogène du détrusor (sur la base d'une personne pesant 50 kg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine humaine
Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

Les études d'efficacité ont démontré que le produit peut être conservé, après reconstitution, pendant 5 jours maximum à une température comprise entre 2 et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation du produit en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution (etc.) du produit a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C-8 °C) ou au congélateur (-5 °C à -20 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre de type I, incolore, avec une capacité nominale de 10 ml, muni d'un bouchon en caoutchouc chlorbutyl et d'une bague en aluminium avec témoin d'ouverture.

Chaque boîte contient 1, 2, 3, 6 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est de bonne pratique de reconstituer le produit et de préparer les seringues sur des serviettes en papier avec verso plastifié pour récupérer tout liquide perdu.

BOTOX doit être reconstitué avec une solution stérile sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. La quantité appropriée de solvant doit être prélevée dans une seringue. Voir ci-dessous pour les instructions de la dilution.

Tableau de dilution pour les flacons de **BOTOX** 50, **100** et 200 **Unités Allergan pour toutes les indications à l'exception des affections vésicales :**

	Flacon d'injection de 50 unités	**Flacon d'injection de 100 unités**	Flacon d'injection de 200 unités
Dose obtenue (unités par 0,1 ml)	Quantité de solvant* ajouté dans un flacon d'injection de 50 unités.	**Quantité de solvant* ajouté dans un flacon d'injection de 100 unités.**	Quantité de solvant* ajouté dans un flacon d'injection de 200 unités.
20 unités	0,25 ml	**0,5 ml**	1 ml
10 unités	0,5 ml	**1 ml**	2 ml
5 unités	1 ml	**2 ml**	4 ml
2,5 unités	2 ml	**4 ml**	8 ml
1,25 unité	4 ml	**8 ml**	sans objet

* solution stérile sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

Vessie hyperactive :

Il est recommandé d'utiliser un flacon de 100 unités ou deux flacons de 50 unités pour faciliter la reconstitution.

Instructions pour la dilution avec 2 flacons de 50 unités	• Reconstituer deux flacons de 50 unités de BOTOX avec chacun 5 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection et mélanger doucement chaque flacon. • Prélever les 5 ml de chaque flacon dans une seule seringue de 10 ml.
Instructions pour la dilution avec 1 flacon de 100 unités	• **Reconstituer un flacon de 100 unités de BOTOX avec 10 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection et mélanger doucement.** • **Prélever les 10 ml du flacon dans une seringue de 10 ml.**
Instructions pour la dilution avec 1 flacon de 200 unités	• Reconstituer un flacon de 200 unités de BOTOX avec 8 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, et mélanger doucement le flacon. • Prélever 4 ml du flacon dans une seringue de 10 ml. • Terminer la reconstitution en ajoutant 6 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection dans la seringue de 10 ml et mélanger doucement.

On obtient de cette façon une seringue de 10 ml contenant au total 100 unités de BOTOX reconstitué. Utiliser immédiatement après la reconstitution dans la seringue. Éliminer toute solution de chlorure de sodium non utilisée.

Ce produit est à usage unique et tout produit reconstitué non utilisé doit être éliminé.

Incontinence urinaire due à une hyperactivité neurogène du détrusor :

Il est recommandé d'utiliser un flacon de 200 unités ou deux flacons de 100 unités pour faciliter la reconstitution.

Instructions pour la dilution avec 4 flacons de 50 unités	• Reconstituer quatre flacons de 50 unités de BOTOX, chacun contenant 3 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection et mélanger doucement le contenu des flacons. • Prélever 3 ml du premier flacon et 1 ml du second flacon dans une seringue de 10 ml. • Prélever 3 ml du troisième flacon et 1 ml du quatrième flacon dans une seconde seringue de 10 ml. • Prélever les 2 ml restants des second et quatrième flacons dans une troisième seringue de 10 ml. • Terminer la reconstitution en ajoutant 6 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection dans chacune des trois seringues de 10 ml, et mélanger doucement.
Instructions pour la dilution avec 1 flacon de 100 unités	• **Reconstituer deux flacons de 100 unités de BOTOX, chacun contenant 6 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection et mélanger doucement le contenu des flacons.** • **Prélever 4 ml de chaque flacon dans chacune des deux seringues de 10 ml.** • **Prélever les 2 ml restants de chaque flacon dans une troisième seringue de 10 ml.** • **Terminer la reconstitution en ajoutant 6 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection dans chacune des seringues de 10 ml, et mélanger doucement.**
Instructions pour la dilution avec 1 flacon de 200 unités	• Reconstituer un flacon de 200 unités de BOTOX avec 6 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection et mélanger doucement le contenu du flacon. • Prélever 2 ml du flacon dans chacune des trois seringues de 10 ml. • Terminer la reconstitution en ajoutant 8 ml d'une solution stérile et sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection dans chacune des seringues de 10 ml, et mélanger doucement.

On obtient de cette façon trois seringues de 10 ml contenant au total 200 unités de BOTOX reconstitué. Utiliser immédiatement après reconstitution dans la seringue. Éliminer toute solution de chlorure de sodium non utilisée.

Si on utilise des flacons de dosages différents de BOTOX au cours d'une procédure d'injection, il faut veiller à utiliser la quantité correcte de diluant lorsqu'on reconstitue un nombre particulier d'unités par 0,1 ml. La quantité de diluant varie entre BOTOX 50 Unités Allergan, BOTOX 100 Unités Allergan et BOTOX 200 Unités Allergan. Par conséquent, il faut étiqueter chaque seringue en conséquence.

BOTOX est susceptible de se dénaturer par la formation de bulles ou même par une agitation vigoureuse. Le solvant doit être injecté délicatement dans le flacon. Si le vide n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon, le flacon doit être jeté. Une fois reconstitué, BOTOX est une solution limpide, incolore ou jaune très pâle, sans particules en suspension. La solution reconstituée doit être inspectée avant utilisation pour vérifier sa limpidité et l'absence de particules. Après reconstitution dans le flacon, la solution de BOTOX peut être conservée au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) pendant 24 heures avant utilisation. Dans le cas où le BOTOX est dilué davantage dans une seringue en vue d'une injection dans le détrusor, il doit être utilisé aussitôt. Ce produit est à usage unique et toute solution non utilisée doit être éliminée.

Pour une élimination en toute sécurité, les flacons inutilisés doivent être remplis avec une petite quantité d'eau, puis autoclavés. Tous les flacons, seringues et le matériel utilisé(s) pour nettoyer les souillures doivent être autoclavés, ou la solution résiduelle de BOTOX peut également être inactivée avec une solution diluée d'hypochlorite de sodium (0,5 %) pendant 5 minutes.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie S.A.
Av. Einstein 14
1300 Wavre
Belgique

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE215126

LU : 2000075771

- 0209041 (1x1 flacon 6,5 ml)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 avril 2000
Date de dernier renouvellement : 15 octobre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2024

Date d'approbation : 03/2026