

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET
LES TAILLES D'EMBALLAGE DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie /dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Taille de l'emballage</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Vial (glass)	1 vial

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie /dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Taille de l'emballage</u>
Islande	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Flacon (verre)	1 Flacon
Norvège	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unités	Poudre pour solution injectable	Voie intradermique	Vial (glass)	1 vial

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE BOTOX

- Questions de sécurité et d'efficacité

L'étude pivot et son extension ouverte montrent que Botox à une dose de 50U/aisselle est efficace dans le traitement symptomatique de l'hyperhidrose axillaire primaire. Il est admis que la dose recommandée ne résultait pas d'une étude reposant sur des observations relatives à la dose mais d'un essai de confirmation (l'étude pivot). Le choix de la dose utilisée dans l'étude pivot était fondé sur une pratique courante d'utilisation non portée sur l'étiquetage. Cette dose s'est avérée efficace avec un profil de sécurité acceptable.

La sécurité et l'efficacité de Botox lors d'une utilisation répétitive en cas d'hyperhidrose axillaire primaire ne sont pas fermement établies par des données directes. Cependant, compte tenu de la vaste base de données générée par son utilisation dans d'autres indications et du manque de preuves du contraire, il est admis que le rapport bénéfice/risque de Botox pour l'utilisation à long terme est favorable. Il est également important de noter que Botox a un effet plus long en cas d'hyperhidrose axillaire primaire que dans celui de dystonies focales, ce qui fait que pour établir l'efficacité d'injections répétées à l'aide d'une étude clinique, celle-ci devrait porter sur une très longue durée (plusieurs années).

Rapport bénéfice/risque

L'injection intradermique de Botox, à raison de 50 U par aisselle dans le cadre d'une étude clinique versus placebo, a réduit la production moyenne de sueur à des niveaux physiologiques dans la semaine suivant l'administration et le bénéfice a été maintenu en moyenne pendant 30,6 semaines. Ces observations cliniques, combinées aux niveaux élevés de satisfaction des patients à l'égard de leur traitement, ont été notablement supérieures d'un point de vue statistique à ce qui a été observé sous placebo. De plus, le profil de sécurité de ce traitement était remarquablement bénin, aucun effet indésirable grave associé au traitement n'ayant été observé au cours de plus de 440 expositions au traitement, aucune différence notable sur le plan statistique au niveau des effets indésirables n'ayant été décelée vis-à-vis du placebo et aucune modification du profil d'effets indésirables n'ayant été notée au cours des expositions répétées. Aussi, le profil bénéfice/risque de Botox dans l'indication proposée peut être considéré comme favorable.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant

- qu'il est admis qu'aucune étude de recherche de dose spécifique n'a été effectuée, les données disponibles sont considérées comme suffisantes pour soutenir la dose de 50 U/aisselle proposée par le demandeur,
- l'insuffisance des données sur l'utilisation répétitive et le faible nombre de patients étudiés quant à cette indication, les données disponibles sont considérées comme suffisantes pour démontrer l'efficacité de Botox pour l'hyperhidrose axillaire primaire. Botox a maintenant été utilisé chez des milliers de patients pour différentes indications et les données de sécurité issues de l'utilisation, toutes indications confondues, sont rassurantes compte tenu des données spécifiquement produites pour la présente demande,
- que les données provenant de 30 patients pris en compte dans le présent dossier peuvent paraître peu nombreuses pour appuyer cette indication, si l'on considère la totalité des données disponibles sur la persistance de l'efficacité au cours de traitements répétés avec Botox; la durée du suivi étayant l'efficacité de doses répétées est considérée comme appropriée,

- que la base de données en matière de sécurité à l'appui d'une utilisation intermittente répétée de Botox et de la pertinence des paramètres de sécurité enregistrés dans l'étude pivot est limitée mais, qu'associée aux données d'appui, elle est considérée comme adéquate, la dose utilisée tombant dans la plage des indications établies et le profil de sécurité observé dans l'étude pivot ne suggérant pas l'existence d'effets secondaires particuliers dans le cas de l'hyperhidrose primaire,

le CPMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit figure dans l'annexe III pour Botox (voir annexe I).

ANNEXE III
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BOTOX

100 Unités

Poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient : *Clostridium botulinum* type A neurotoxinecomplex (900 kD), 100 unités/flacon. Une unité correspond à la dose létale 50 (DL₅₀) de BOTOX 100 Unités Allergan reconstitué et injecté, du manière contrôlée, par voie intra péritonéale chez la souris.

Ces unités sont propres à BOTOX et ne s'appliquent pas à d'autres préparations de toxine botulique.

Pour les excipients, cf. 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre blanche pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BOTOX est indiqué pour le traitement des pathologies suivantes :

- Blépharospasme, hémispasme facial et dystonies focales associées.
- Dystonie cervicale rotationnelle idiopathique (torticolis spasmodique).
- Spasticité focale,
- associée à la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants (2 ans et plus) présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.
- du poignet et de la main chez l'adulte après un AVC.
- Hyperhidrose axillaire primaire sévère persistante, ayant un retentissement sur la vie quotidienne et résistante aux traitements topiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les doses recommandées pour BOTOX ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulique.

La posologie est la même chez les sujets âgés et chez les adultes.

Chez l'enfant de moins de 12 ans, l'innocuité et l'efficacité de BOTOX dans le traitement du blépharospasme, de l'hémispasme facial ou du torticolis spasmodique n'ont pas été démontrées.

Chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de BOTOX dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire primaire n'ont pas été étudiés .

Le traitement par BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience du traitement et disposant du matériel approprié.

Les doses optimales et le nombre de sites d'injection par muscle n'ont pas été établis de façon générale. Les traitements individuels doivent donc être élaborés par le médecin. Les doses optimales doivent être déterminées par augmentation progressive des doses.

Les volumes d'injection recommandés par site musculaire vont de 0,05 - 0,1 ml (blépharospasme, hémispasme facial) à 0,1 - 0,5 ml (torticolis spasmodique, infirmité motrice cérébrale). Les volumes d'injection recommandés par injection intradermique dans les cas d'hyperhidrose axillaire primaire est de 0,1 – 0,2 ml.

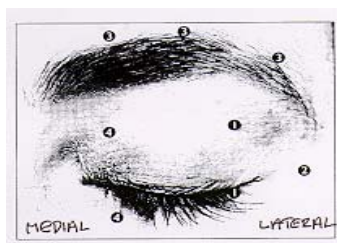
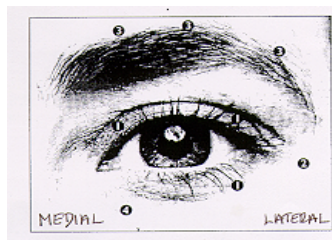
Voir également la table de dilutions chapitre 6-6.

Pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination des flacons, se référer au chapitre 6-6.

Blépharospasme/hémispasme facial

BOTOX, après reconstitution, est injecté à l'aide d'une aiguille de 27 ou 30 gauges (0,40 – 0,30 mm) stérile. Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire. La dose initiale recommandée est de 1,25-2,5 U, injectée dans la partie médiale et latérale du muscle orbiculaire de l'oeil de la paupière supérieure et dans la partie latérale du muscle orbiculaire de l'oeil 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'oeil et de la zone faciale supérieure si des spasmes gênent la vision. On peut réduire les risques de ptosis en évitant les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure. De même, on peut réduire les risques de diplopie en évitant les injections dans le muscle médian de la paupière inférieure, ce qui réduit la diffusion dans le muscle oblique inférieur de l'œil.

Les schémas ci-dessous indiquent les sites d'injections possibles :



En général, l'effet initial des injections s'observe au bout de trois jours et atteint un maximum une à deux semaines après le traitement. Chaque traitement dure environ trois mois, après quoi la procédure peut être répétée de manière illimitée. Lors des nouvelles séances de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à être doublée si la réponse au traitement initial est jugée insuffisante. Toutefois, injecter plus de 5,0 U par site semble peu bénéfique. La dose initiale ne doit pas dépasser 25 U par oeil. Normalement, un intervalle inférieur à trois mois entre deux traitements n'apporte aucun bénéfice supplémentaire.

Dans le traitement du blépharospasme, la dose totale ne doit pas dépasser 100 U toutes les 12 semaines.

Les patients atteints d'hémispasme facial ou de troubles du nerf facial (VII) doivent être traités comme pour un blépharospasme unilatéral, les autres muscles faciaux affectés étant injectés selon les besoins.

Torticolis spasmodique

BOTOX est injecté avec une aiguille de taille appropriée (généralement 25-30 gauges / 0,50 – 0,30 mm).

Le traitement du torticollis spasmodique peut nécessiter une injection de BOTOX dans le(s) muscle(s) sterno-cléido-mastoïdien, angulaire de l'omoplate, scalène, splénius et/ou trapèze. La masse musculaire et le degré d'atrophie ou d'hypertrophie sont des facteurs à prendre en considération dans le choix de la dose.

En cas de difficulté pour isoler ces muscles, les injections doivent être faites avec un guidage électromyographique. Dans les premiers essais cliniques contrôlés visant à prouver l'innocuité et l'efficacité du produit pour le traitement du torticollis spasmodique, les doses de BOTOX allaient de 140 à 280 U. Dans des études plus récentes, les doses allaient de 95 à 360 U (avec une moyenne de 240 U environ). Comme pour tout traitement médicamenteux, l'administration initiale chez un patient jamais traité doit commencer à la dose minimale efficace. On ne doit pas injecter plus de 50 U dans un même site. Pour le sterno-cléido-mastoïdien, la dose maximum est de 100 U. Afin de minimiser le risque de dysphagie, le sterno-cléido-mastoïdien ne doit pas être injecté de façon bilatérale. On ne doit pas injecter plus de 200 U au total lors de la première séance de traitement, des ajustements étant faits lors des séances suivantes en fonction de la réponse initiale. Pour les séances ultérieures, la dose totale ne doit pas dépasser 300 U. Le nombre optimum de sites d'injection dépend de la taille du muscle.

L'amélioration clinique s'observe généralement au cours des deux semaines suivant l'injection. Le bénéfice clinique maximum apparaît généralement vers la sixième semaine après l'injection. Il est déconseillé d'effectuer des séances de traitement à moins de 10 semaines d'intervalle. La durée de l'effet bénéfique rapportée dans les essais cliniques était très inégale (de 2 à 33 semaines), avec une durée moyenne de 12 semaines environ selon les symptômes et la réponse de chaque patient.

Infirmité motrice cérébrale de l'enfant

BOTOX est injecté avec une aiguille de 23-26 gauges (0,60-0,45 mm), stérile. Il est administré dans chacun des deux sites dans les chefs latéral (externe) et médian (interne) du muscle gastrocnémus affecté. Dans l'hémiplégie, la dose initiale recommandée est de 4 U/kg dans le membre concerné. Dans la diplégie, la dose initiale recommandée est de 6 U/kg au total à répartir entre les membres affectés. La dose totale ne doit pas dépasser 200 unités.

L'amélioration clinique s'observe généralement au cours des deux semaines suivant l'injection. Une nouvelle injection peut être faite lorsque l'effet de l'injection précédente commence à diminuer, mais il est nécessaire de respecter un intervalle de trois mois entre les séances. Il peut être possible d'adapter la posologie de manière à pouvoir espacer les séances de traitement d'au moins six mois.

Spasticité focale des membres supérieurs associée à un AVC

BOTOX, après reconstitution, est injecté avec une aiguille stérile de 25, 27 ou 30 gauges pour les muscles superficiels et une aiguille plus longue pour la musculature plus profonde. Pour isoler les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile. Le choix de sites d'injection multiples permet à BOTOX d'avoir un contact plus uniforme avec les zones d'innervation du muscle dystonique et s'avère particulièrement utile dans les gros muscles.

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

Lors des essais cliniques contrôlés, les doses suivantes ont été administrées :

Muscle	Dose totale ; Nombre de sites
Flexor digitorum profundus	15 à 50 U ; 1 à 2 sites
Flexor digitorum sublimis	15 à 50 U ; 1 à 2 sites
Flexor carpi radialis	15 à 60 U ; 1 à 2 sites
Flexor carpi ulnaris	10 à 50 U ; 1 à 2 sites
Adductor Pollicis	20 U ; 1 à 2 sites
Flexor Pollicis Longus	20 U ; 1 à 2 sites

Dans les essais cliniques contrôlés et ouverts non contrôlés, des doses comprises entre 200 et 240 U réparties entre les différents muscles sélectionnés ont été administrées à chaque séance de traitement. Dans les études cliniques contrôlées, les patients ont été suivis pendant 12 semaines après un seul traitement. L'amélioration clinique du tonus musculaire s'observe généralement au cours des deux semaines qui suivent le traitement, avec un effet maximum généralement observé après quatre à six semaines. Lors de la continuation d'une étude ouverte non contrôlée, la plupart des patients ont reçu une nouvelle injection après un intervalle de 12 à 16 semaines, lorsque l'effet sur le muscle contracté avait diminué. Ces patients ont reçu jusqu'à quatre injections avec un maximum de doses cumulées de 960 Unités sur une période de 54 semaines. Si le médecin traitant le juge nécessaire, des doses répétées peuvent être administrées lorsque l'effet de l'injection précédente a diminué. La nouvelle injection ne doit pas être faite avant 12 semaines. Au moment de la nouvelle injection, l'intensité et le type de spasticité musculaire peuvent conduire à des modifications de la dose de BOTOX administrée et du choix des muscles devant être injectés. La plus petite dose efficace doit être utilisée.

Hyperhidrose axillaire primaire

BOTOX, après reconstitution (100U/4.0 mL), est injecté avec une aiguille de 30 gauges.

50 U de BOTOX sont injectées de manière intradermique, réparties équitablement sur plusieurs sites distants de 1 – 2 cm, situés au niveau de la zone hyperhidrotique de chaque aisselle. La zone d'hyperhidrose peut être déterminée en utilisant des méthodes standardisées, comme la méthode de Minor (test à l'iode-amidon). Des doses différentes de 50U par aisselle n'ont pas été étudiées et ne peuvent donc pas être recommandées.

L'amélioration clinique s'observe généralement au cours de la première semaine suivant l'injection. Il est possible de recourir à une nouvelle injection de BOTOX en cas de diminution des effets thérapeutiques de l'injection précédente, et sur avis du médecin traitant. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à 16 semaines. (voir section 5.1)

Toutes les indications

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

- de vérifier cliniquement (au mieux par un examen électromyographique en milieu spécialisé) l'action de la toxine sur le(s) muscle(s) injecté(s);
- d'analyser les causes de l'échec, qui peuvent être diverses : mauvaise sélection des muscles injectés, dose insuffisante, technique d'injection inadaptée, apparition d'une contracture fixée, muscles antagonistes trop faibles; formation d'anticorps neutralisant la toxine.
- de réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulique A;
- en l'absence d'effets indésirables lors de la première injection, pratiquer une deuxième injection comme suit : 1) ajuster la dose, en tenant compte de l'échec précédent ; 2) utiliser un guidage électromyographique ; 3) respecter l'intervalle de trois mois entre la première et la deuxième injection.

En cas d'échec du traitement ou d'une diminution des effets, d'autres méthodes thérapeutiques devront être mises en œuvre.

4.3 Contre-indications

BOTOX est contre-indiqué,

- en cas d'hypersensibilité à la neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A ou à l'un des constituants;
- en cas de myasthénie grave ou de syndrome de Lambert-Eaton.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'anatomie, et toute altération de celle-ci due à une intervention chirurgicale précédente, doivent être étudiées avec pertinence avant d'administrer BOTOX. La posologie recommandée et la fréquence d'administration de BOTOX ne doivent pas être dépassées.

Une réaction anaphylactique peut survenir très rarement après injection de toxine botulique. On disposera donc d'épinéphrine (adrénaline) ou de tout autre moyen utilisable en cas de choc anaphylactique.

Se référer au chapitre 4.8c, pour plus d'information.

Quelques rares cas de décès ont été rapportés, parfois associés à une dysphagie, une pneumonie et/ou une autre pathologie grave, après un traitement par la toxine botulique A.

Les patients ou les soignants doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'il survenait des troubles de la déglutition, de l'élocution ou de la respiration.

Des différences cliniques au cours d'injections répétées de BOTOX (comme lors de l'utilisation d'autres toxines botuliques) peuvent résulter de différences de procédé dans la reconstitution des flacons, des intervalles d'injection, des muscles injectés et à de légères différences de potentiel obtenues par la méthode de contrôle utilisée.

L'administration de doses trop rapprochées, ou trop élevées, peut se traduire par la formation d'anticorps, ce qui risque de conduire à une résistance au traitement.

Comme avec tout traitement permettant aux patients longtemps sédentaires de reprendre des activités, il est nécessaire de conseiller à ces patients une reprise d'activité progressive.

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 utilisé pour le traitement de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique ou de troubles entraînant une dysfonction neuromusculaire périphérique.

BOTOX contient de l'albumine humaine sérique. Quand un médicament dérivé du sang humain ou du plasma est administré, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut-être exclue totalement. Pour diminuer le risque de transmission des agents infectieux, des contrôles sévères sont effectuées lors de la sélection des donneurs et des dons recueillis. De plus, des procédures d'inactivation des virus sont incluses dans la méthode de fabrication.

Blépharospasme

La diminution du clignement due à l'injection de la toxine botulique dans le muscle orbiculaire de l'œil peut conduire à une pathologie cornéenne. On mettra en œuvre des tests de sensibilité cornéenne des yeux précédemment opérés. Éviter toute injection dans la zone de la paupière inférieure pour éviter la formation d'ectropion. Traiter sérieusement toute érosion épithéliale qui apparaîtrait. Ces traitements peuvent nécessiter l'emploi d'un collyre protecteur, d'une pommade, de lentilles souples thérapeutiques ou la fermeture de l'œil par un bandeau ou autre moyen.

Des ecchymoses se produisent facilement dans les tissus mous de la paupière. Cet effet peut être minimisé 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 chez les patients présentant un risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Torticolis spasmodique

Les patients présentant un torticolis spasmodique doivent être informés de la possibilité de dysphagie, qui peut être très légère à quelquefois sévère. Suite à la dysphagie, il existe un risque de régurgitation, et de dyspnée qui peut occasionnellement nécessiter une alimentation par sonde. De rares cas de dysphagie entraînant une pneumonie de déglutition et la mort ont été décrits. La dysphagie peut persister pendant deux à trois semaines après l'injection et jusqu'à cinq mois dans certains cas.

On peut réduire la probabilité de dysphagie en injectant dans le sterno-cléido-mastoïdien une dose inférieure à 100 U. Il a été rapporté que les patients ayant une faible masse musculaire au niveau du cou, ou qui reçoivent une injection bilatérale dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien présentent un risque de dysphagie plus élevé. La dysphagie est imputable à la diffusion de la toxine dans les muscles de l'œsophage.

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

BOTOX est un traitement de la spasticité locale qui n'a été étudié qu'en association avec des traitements standard, et ne vise pas à les remplacer. Il est peu probable que BOTOX puisse améliorer la mobilité d'une articulation touchée par une contracture fixée.

Hyperhidrose axillaire primaire

Il est nécessaire de vérifier les antécédents médicaux des patients, de pratiquer un examen clinique et des examens complémentaires spécifiques si nécessaire afin d'exclure les causes éventuelles d'une hyperhidrose secondaire (par exemple, une hyperthyroïdie, un phéochromocytome – tumeur chromaffine). Ceci évitera un traitement symptomatique de l'hyperhidrose sans diagnostic et/ou traitement d'une affection sous-jacente.

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

Théoriquement, l'effet de la toxine botulique peut être potentialisé par des antibiotiques du groupe des aminosides ou la spectinomycine, ou d'autres médicaments bloquant la transmission neuromusculaire (p. ex. les myorelaxants du type tubocurarine).

Aucun test spécifique n'a été effectué pour vérifier la possibilité d'interactions clinique avec d'autres médicaments. Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée clinique appropriée sur l'utilisation de BOTOX pendant la grossesse. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir Chapitre 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. BOTOX ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

On ignore si BOTOX est excrété dans le lait maternel. Dans ces conditions, l'utilisation de BOTOX pendant l'allaitement est déconseillée.

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

Les effets de BOTOX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ne peuvent être évalués qu'après traitement.

4.8 Effets indésirables

a) Généraux

D'après les résultats des essais cliniques contrôlés, les taux de patients pour lesquels on a observé des effets indésirables après traitement par BOTOX sont les suivants : 35 % chez les patients traités pour blépharospasme, 28 % chez ceux traités pour torticolis spasmodique, 17 % chez les enfants traités pour infirmité motrice cérébrale, et 11% chez les patients traités pour hyperhidrose axillaire. On a observé des effets secondaires chez 16% des patients inclus dans les essais cliniques et traités avec BOTOX pour spasticité focale des membres supérieurs associée à un AVC.

En général, les effets indésirables s'observent dans les premiers jours qui suivent l'injection et sont transitoires.

Étant donné l'action pharmacologique de la toxine botulique au niveau du tissu musculaire, il faut s'attendre à une faiblesse musculaire locale.

Comme pour toute injection, on peut observer une douleur localisée, une sensibilité anormale et/ou un hématome au point d'injection. On a également signalé de la fièvre et des symptômes gripaux après injection de toxine botulique.

b) Effets indésirables - fréquence par indication

La fréquence des effets indésirables est donnée pour chaque indication, telle qu'apparue en cours d'étude clinique. La fréquence est définie comme suit : Très Fréquent ($>1/10$) ; Fréquent ($>1/100$, $<1/10$) ; Peu Fréquent ($>1/1000$, $<1/100$) ; Rare ($>1/10.000$, $<1/1000$) ; Très rare ($<1/10.000$).

Blépharospasme/hémispasme facial

Très fréquent :	Ptôsis.
Fréquent :	Kératite ponctuée superficielle, lagophthalmie, sécheresse oculaire, irritation, photophobie, larmoiements.
Peu fréquent :	Kératite, ectropion, diplopie, vertiges, érythème diffus/dermatite, entropion, faiblesse des muscles faciaux, affaissement facial, fatigue, troubles visuels, vision trouble.
Rare :	Oedème palpébral.
Très rare :	Glaucome par fermeture de l'angle, ulcère de la cornée.

Torticolis spasmodique

Très fréquent :	Dysphagie (voir Chapitre c) ci-dessous.), faiblesse musculaire locale, douleur.
Fréquent :	Vertiges, hypertonie, engourdissement, faiblesse musculaire générale, somnolence, syndrome grippal, sensation d'indisposition généralisée, sécheresse buccale, nausées, céphalées, raideurs, , douleurs, rhinite, infection du système respiratoire supérieur.
Peu fréquent :	Dyspnée, diplopie, fièvre, ptôsis, altération de la voix.

Infirmité motrice cérébrale de l'enfant

Très fréquent :	Infection virale, infection auriculaire.
Fréquent :	Myalgies, faiblesse musculaire, incontinence urinaire, somnolence, démarche anormale, malaise, éruption cutanée, fourmillements.

Spasticité focale des membres supérieurs associée à un AVC

Fréquents :	Ecchymose/purpura/hémorragie au site d'injection, douleur du bras, faiblesse musculaire, hypertonie, brûlure au site d'injection.
Peu fréquents :	Hyperesthésie, arthralgie, asthénie, douleur, bursite, dermatite, céphalées, hypersensibilité au site d'injection, malaise, nausées, paresthésie, hypotension orthostatique, prurit, éruption cutanée, incoordination, amnésie, paresthésie

péribuccale, dépression, insomnie, œdème périphérique, vertige (certains des effets peu fréquents peuvent être liés à la pathologie).

Hyperhidrose axillaire primaire

Fréquents : Sudation non-axillaire, réactions au niveau des sites d'injection, douleurs, vasodilatation (rougeurs)

Peu fréquents : Faiblesse des bras, prurit, myalgie, perturbation des articulations, douleurs dans les bras

c) Autres informations

La dysphagie peut être légère à sévère, avec un risque de régurgitation qui peut parfois nécessiter une intervention médicale. Voir Chapitre 4.4, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi.

On a décrit de rares cas de décès, parfois associés à une dysphagie, une pneumonie et/ou d'autres pathologies graves après un traitement par la toxine botulique de type A.

Les effets indésirables rares suivants ont été décrits depuis la mise sur le marché du produit : éruptions cutanées (notamment érythème polymorphe, urticaire et éruption psoriasiforme), prurit et réaction allergique.

On a également décrit de rares cas d'effets indésirables au niveau cardiovasculaire, dont des arythmies et des infarctus du myocarde, parfois avec issue fatale. Certains patients présentaient des facteurs à risques, dont des antécédents de maladie cardiovasculaire.

Quelques rares cas de réactions anaphylactiques après injection de BOTOX en association avec d'autres produits (connus pour provoquer de telles réactions) ont été rapportés.

Un cas de neuropathie périphérique a été rapporté chez un homme adulte de forte corpulence, après quatre séries d'injections de BOTOX, représentant au total 1800 U (pour spasmes du cou et du dos et douleurs intenses) sur une période de 11 semaines.

De très rares cas de glaucome par fermeture de l'angle ont été décrits après un traitement par toxine botulique pour un blépharospasme.

Une patiente a développé une plexopathie brachiale deux jours après l'injection de 120 unités de BOTOX pour le traitement d'un torticolis spasmodique, avec régression complète au bout de 5 mois.

Dans la prise en charge de l'hyperhidrose axillaire primaire, une augmentation de la sudation non axillaire a été constatée dans 4,5% des cas dans le mois suivant l'injection, et ne présentait aucun modèle défini par rapport aux sites anatomiques affectés. On a constaté une résolution de ce trouble chez approximativement 30% des patients dans les quatre mois.

La faiblesse au niveau des bras n'a été constatée que rarement (0,7%), elle était de nature relativement bénigne, transitoire ; elle ne nécessitait aucun traitement et disparaissait sans aucune séquelle. Il est possible que cet effet indésirable soit directement lié au traitement, à la technique d'injection, ou à ces deux facteurs conjoints. Si cet effet rare est observé, un examen neurologique peut être envisagé. De plus, une ré-évaluation de la technique d'injection avant toute autre administration est conseillée afin de confirmer le site d'injection.

4.9 Surdosage

Il n'a été enregistré aucun cas de toxicité systémique résultant d'une injection accidentelle de BOTOX. Des cas d'ingestion de BOTOX n'ont jamais été rapportés. Les signes de surdosage ne s'observent pas immédiatement après l'injection. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle, le patient doit être mis

sous observation médicale pendant plusieurs jours, afin de dépister d'éventuels signes de faiblesse systémique ou de paralysie.

Si un patient présente des symptômes d'intoxication par la toxine botulique A (faiblesse musculaire générale, ptôsis, diplopie, dysphagie et dysphonie ou paralysie des muscles respiratoires), il convient d'envisager son hospitalisation.

A plus forte dose, il se produit une paralysie musculaire généralisée et profonde. Lorsque les muscles de l'oropharynx et de l'œsophage sont touchés, il peut s'ensuivre une pneumonie de déglutition. Si les muscles respiratoires sont paralysés, une intubation et une ventilation mécanique seront nécessaires jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : myorelaxant, agent à action périphérique
Code ATC : M03A X01 .

Groupe pharmacothérapeutique : autres préparations dermatologiques
Code ATC : D11AX

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

Après injection, il se produit une liaison rapide et extrêmement forte de la toxine à des récepteurs cellulaires de surface spécifiques. Cette étape est suivie d'un passage de la toxine à travers la membrane plasmique par endocytose médiée par récepteurs. Enfin, la toxine est libérée dans le cytoplasme. 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.

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 rétablissent leurs connexions avec les plaques basales. Après injection intradermique, où l'on vise les glandes sudoripares eccrines, l'effet dure en moyenne sept mois et demi après la première injection, chez les patients traités avec 50 U 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.

La neurotoxine de *Clostridium botulinum* de BOTOX est dérivée d'une nouvelle banque de cellule mère. Des études cliniques chez l'adulte pour cette nouvelle préparation de BOTOX ont démontré pour l'échelle des doses utilisées une efficacité similaire à celle des anciennes préparations de BOTOX. Aucune étude clinique n'a été effectuée sur des enfants pour cette nouvelle préparation.

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 50mg 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 réponders 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 et seulement de 35.9% dans le groupe placebo ($p < 0.001$). Le nombre de répondants 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 en ouvert a ensuite été réalisée incluant 207 patients éligibles ayant reçu jusqu'à 3 administrations de BOTOX.

Au total, 174 patients ont complété la période de 16 mois qui représente la combinaison des 2 études (4 mois en double aveugle et le suivi de 12 mois en ouvert). Le taux de réponse 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 sept mois et demi après le premier traitement ; celle-ci excédait cependant 1 an chez 27,5% des patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a) 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 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 radioactivité dans le muscle a diminué avec une demi-vie de 10 heures environ. Au point d'injection, les éléments radioactifs étaient liés à de grosses molécules protéiques, tandis que dans le plasma, la radioactivité était liée à de petites molécules. Cela suggère une métabolisation systémique rapide du substrat. Dans les 24 heures suivant l'administration, 60 % de la radioactivité se retrouve dans les urines. La toxine est probablement métabolisée par des protéases et les composants moléculaires recyclés par les voies métaboliques normales.

En raison de la nature de ce produit, il n'a pas été conduit d'étude pharmacocinétique classique (ADME).

b) Caractéristiques cliniques :

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

5.3 Données de sécurité précliniques

Etudes sur la reproduction

Chez des femelles gravides souris, rats ou lapins ayant reçu des injections de BOTOX durant la période d'organogenèse, la dose sans effet toxique (NOAEL) était de 4 U/kg chez la souris, 1 U/kg chez le rat, et 0.125 U/kg chez le lapin.

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.

Autres études

Outre les études de toxicité sur la reproduction, les études de sécurité précliniques suivantes ont été conduites avec BOTOX : Toxicité aiguë, toxicité après administration répétée, tolérance locale, potentiel mutagène, pouvoir antigénique, compatibilité sanguine chez l'homme.

Ces études n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme aux doses cliniquement significatives. La dose maximale recommandée chez l'homme lors d'une séance de traitement est de 300 U (correspondant à 6 U/kg chez une personne de 50 kg). La DL_{50} intramusculaire reconnue dans la littérature est de 39 U/kg chez le jeune singe.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 liste des excipients

Albumine humaine
Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé : 2 ans.

Flacon après reconstitution : 4 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon fermé : conserver à une température comprise entre 2°C-8°C (au réfrigérateur), ou conserver au congélateur (à une température $\leq -5^{\circ}\text{C}$).

Flacon après reconstitution : conserver à une température entre 2°C-8°C (au réfrigérateur).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation, et l'élimination

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. Reconstituer BOTOX avec du sérum physiologique (chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables) stérile, sans conservateur. Prélever la quantité appropriée de solvant (voir la table de dilutions ci-dessous) dans une seringue.

Quantité de solvant ajoutée (chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables)	Dose obtenue (Unités par 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

BOTOX est susceptible de se dénaturer par la formation de bulles ou même par une agitation vigoureuse . Il faut donc injecter délicatement le solvant dans le flacon, en évitant la formation de bulles. Ne pas utiliser le flacon si le vide n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon. Une fois reconstitué, BOTOX est une solution limpide, incolore ou jaune très pâle, sans particules en suspension. Après reconstitution, la solution de BOTOX peut être conservée au réfrigérateur (2 à 8°C) pendant 4 heures avant utilisation. Ce produit est à usage unique et toute solution non utilisée doit-être détruite.

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 pour nettoyer les souillures doivent être autoclavés. La solution résiduelle de BOTOX peut également être inactivée avec une solution diluée d'hypochlorite de sodium (0,5 %) pendant 5 minutes.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION / DU RENOUVELLEMENT
DE L'AUTORISATION**

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Février 2003

ANNEXE IV
CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conditions affectant l'autorisation de mise sur le marché

Exigences du CPMP en relation avec l'étude de suivi de sécurité pour l'évaluation prospective de l'effet à long terme de Botox

D'autres données de sécurité seront fournies afin d'évaluer de manière prospective l'effet à long terme du traitement avec Botox de l'hyperhidrose axillaire.

Une étude de sécurité à long terme devra être réalisée conformément à la synthèse du protocole clinique révisé par le CPMP, son objet étant de fournir des données (sécurité – analyse primaire, et efficacité descriptive) relatives à au moins 100 patients ayant suivi 3 traitements à base de toxine botulique de type A (tous les patients doivent être suivis sur au moins 30 mois).

Le CPMP sera informé du démarrage du recrutement des patients et un rapport d'étape sera fourni au terme du recrutement. Un rapport final d'étude sera fourni 6 mois après la clôture de l'étude.