

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Toxine botulinique de type A*1 100 unités*2 ALLERGAN
Pour un flacon.

*1 (de Clostridium botulinum)

*2 Une unité correspond à la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes

Dysfonctions vésicales

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

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

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

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

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Adultes et enfants de 2 ans et plus

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Recommandations générales

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

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

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

En cas d'antécédents d'atteinte neurogène de la face, il est recommandé de réduire la posologie lors de la première séance d'injections (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

Intervalle minimum entre 2 séances d'injection :

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

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

Technique d'injection

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

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

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

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

Ce guidage est impératif dans le traitement du strabisme.

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

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

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

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

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

BLEPHAROSPASME

1) Préparation du produit

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

2) Posologie et mode d'administration

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

Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire.

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

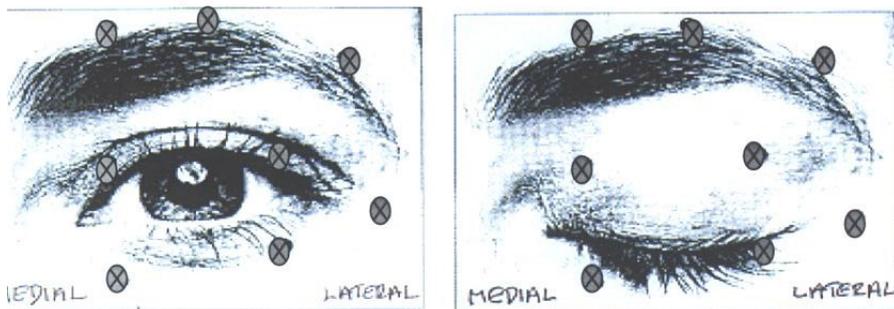
- 7,5 unités (0,30 ml) répartis entre trois sites (2,5 unités par site) : partie interne et externe du muscle orbiculaire de la paupière supérieure et partie externe pré-tarsienne du muscle orbiculaire de la paupière inférieure.
- 5 unités (0,20 ml) dans l'arcade sourcilière répartis en 2 sites (2,5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

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

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

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

Les schémas suivants indiquent les sites possibles d'injection :



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

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

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

SPASME HEMIFACIAL

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

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

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

TORTICOLIS SPASMODIQUE

1) Préparation du produit

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

2) Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

Les doses initiales recommandées sont les suivantes :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

STRABISME

1) Préparation du produit

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

2) Posologie et mode d'administration

Utiliser une aiguille de 27 gauges longue de 40 mm.

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

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

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

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

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

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

Les doses initiales de BOTOX dilué provoquent habituellement la paralysie des muscles injectés un à deux jours après l'injection : l'intensité de cette paralysie augmente pendant la première semaine. La paralysie dure 2 à 6 semaines et se résorbe progressivement pendant une période à peu près équivalente. Les sur-corrrections durant plus de 6 mois sont rares.

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

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

1) Préparation du produit

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

2) Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Posologies moyennes par muscle injecté :

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

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

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

Mode d'administration

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

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

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

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

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

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

1) Préparation du produit

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

2) Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HYPERHIDROSE AXILLAIRE

1) Préparation du produit

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

2) Posologie et mode d'administration

Utiliser une aiguille de 30 gauges.

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

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

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

ADULTES : DYSFONCTIONS VESICALES

1) Préparation du produit

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

2) Posologie et mode d'administration

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

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

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

ADULTES : HYPERACTIVITE VESICALE

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

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

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

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

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

L'aiguille doit être introduite environ 2 mm à l'intérieur du détrosoire, et les injections de 0,5 ml doivent être réparties en 20 sites espacés d'environ 1 cm (voir schéma ci-dessous). La dernière injection doit être réalisée avec 1 ml de solution de chlorure de sodium stérile afin de s'assurer que la dose totale

aura été injectée. Une fois les injections réalisées, la solution de chlorure de sodium utilisée pour la visualisation des parois de la vessie ne doit pas être drainée afin que le patient puisse démontrer sa capacité à uriner avant de quitter l'établissement de santé. Le patient doit rester en observation au moins 30 minutes après la séance d'injection et jusqu'au retour à une miction spontanée.

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

ADULTES : HYPERACTIVITE DETRUSORIENNE NEUROLOGIQUE

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

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

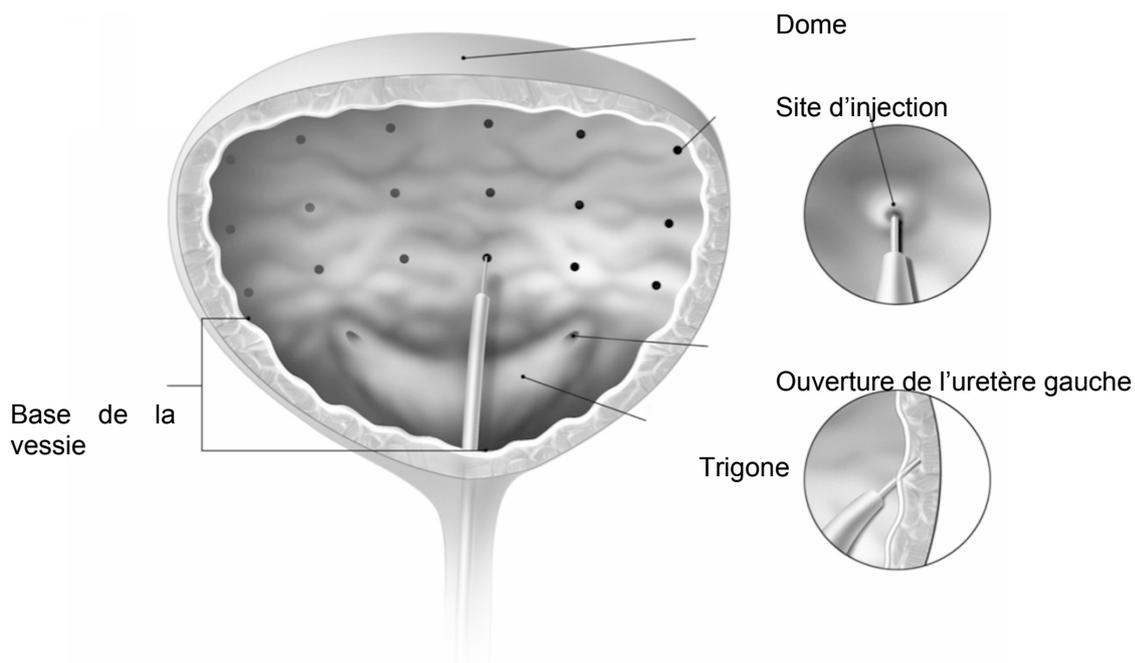
La dose recommandée est de 200 Unités de BOTOX réparties en 30 injections d'un volume de 1 ml (~ 6,7 unités) dans le détrusor.

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

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

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

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



Toutes indications thérapeutiques :

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

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

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

4.3. Contre-indications

BOTOX est contre-indiqué dans les situations suivantes :

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

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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

RECOMMANDATIONS POUR LA RECONSTITUTION DU PRODUIT

La préparation du produit doit être réalisée dans un local approprié et par du personnel expérimenté (voir rubrique 6.6).

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

En cas d'incident lors de la manipulation de la toxine, des mesures appropriées doivent être prises (voir rubrique 6.6).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

Blépharospasme

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

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

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

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

Torticolis spasmodique

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

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

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

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

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

Dans le traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs, BOTOX n'a été étudié qu'en association avec les traitements habituels, et ne vise pas à les remplacer. Il est peu probable que BOTOX puisse améliorer la mobilité d'une articulation bloquée par une contracture fixée.

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

Hyperhidrose axillaire

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

Dans le traitement des patients atteints de dysfonctions vésicales :

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

Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale :

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

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

Chez les patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique :

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Généralités

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

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

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

Comme on peut s'y attendre lors de toute procédure d'injection, la survenue d'une douleur localisée, d'une inflammation, de paresthésie, d'une hypoesthésie, d'une sensibilité douloureuse, d'un gonflement / œdème, d'un érythème, d'une infection locale, d'un saignement et/ou d'une ecchymose a été associée à l'injection. La douleur liée à l'injection et/ou l'anxiété ont entraîné des réactions vasovagales, incluant une hypotension symptomatique transitoire et une syncope. Des cas de fièvre et de syndrome pseudo-grippal ont également été rapportés après des injections de toxine botulinique.

Effets indésirables : fréquence par indication

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

1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Effets indésirables indépendants du site d'injection

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

Blépharospasme et Spasme hémifacial

Affections du système nerveux

Peu fréquents : Vertiges, parésie faciale et paralysie faciale.

Affections oculaires

Très fréquent : Ptosis palpébral.

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

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

Rare : Œdème palpébral.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Ecchymose.

Peu fréquent : Eruption cutanée / Dermatite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : Irritation et œdème facial.

Peu fréquent : Fatigue.

Dystonie cervicale (Torticolis spasmodique)

Infections et infestations

Fréquents : Rhinite et infection des voies respiratoires supérieures.

Affections du système nerveux

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

Affections oculaires

Peu fréquents : Diplopie et ptosis palpébral.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquents : Dyspnée et dysphonie.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Dysphagie

Fréquents : Sécheresse buccale et nausées.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : Faiblesse musculaire.

Fréquents : Rigidité et douleur musculo-squelettiques.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Douleur.

Fréquents : Asthénie, syndrome pseudo-grippal et malaise.

Peu fréquent : Pyrexie.

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

Affections psychiatriques

Peu fréquents : Dépression, insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquent : Hypertonie.

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertiges.

Affections vasculaires

Peu fréquent : Hypotension orthostatique.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquents : Nausées, paresthésie orale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : Ecchymoses, purpura.

Peu fréquents : Dermatitis, prurit, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

Peu fréquents : Arthralgies et bursite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

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

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

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

Infections et infestations

Fréquents : Syndrome grippal, pneumonie.

Affections du système nerveux

Fréquents : Maladresse, hypokinésie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : Ecchymoses, purpura.

Peu fréquents : Dermatitis, prurit, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Pollakiurie.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Vomissement.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquents : Luxation, chute, contusion.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Réaction aux points d'injection.

Fréquents : Ecchymose, douleurs aux points d'injection

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

Infections et infestations

Très fréquents : Infection virale, infection auriculaire.

Affections du système nerveux

Fréquents : Somnolence, démarche anormale, paresthésie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Eruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : Myalgie, faiblesse musculaire, douleur aux extrémités.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Incontinence urinaire.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : Chute.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

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

Hyperhidrose axillaire

Affections du système nerveux

Fréquents : Céphalées, paresthésies.

Affections vasculaires

Fréquent : Bouffées de chaleur.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Douleur des extrémités.

Peu fréquents : Faiblesse musculaire, myalgie et arthropathie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Douleur au site d'injection.

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

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

Une faiblesse du bras a également été rapportée. Cet effet indésirable peu fréquent (0,7 %), transitoire et d'intensité légère, n'a pas nécessité de traitement, et s'est résolu sans séquelles. Cet effet indésirable pourrait être lié au traitement et/ou à la technique d'injection. Dans le cas peu

fréquent où une faiblesse musculaire serait rapportée, un examen neurologique pourra être envisagé. En outre, une réévaluation de la technique d'injection avant toute injection ultérieure est conseillée pour garantir l'administration intradermique des injections.

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

Dysfonctions vésicales

Hyperactivité vésicale idiopathique

Infections et infestations

Très fréquent : Infection du tractus urinaire.

Fréquent : Bactériurie.

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent : Dysurie

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

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

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

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

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

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

Hyperactivité détrusorienne neurologique

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

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

Infections et infestations

Fréquent : Infection du tractus urinaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Faiblesse musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent : Rétention urinaire.

Fréquents : Hématurie*, dysurie*.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : Hyper-réflexie autonome*.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Fatigue.

Investigations

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

* liés à la procédure

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

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

Informations supplémentaires

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

Affections du système immunitaire

Anaphylaxie, angio-œdème, maladie sérique et urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie.

Affections du système nerveux

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Hypoacousie, acouphènes et vertiges.

Affections oculaires

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

Affections cardiaques

Arythmie, infarctus du myocarde.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections gastro-intestinales

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Atrophie musculaire et myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Atrophie de dénervation, malaise, fièvre.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe Pharmacothérapeutique : AUTRES MYORELAXANTS A ACTION PERIPHERIQUE

Code ATC : M03AX01

(M : Muscle et squelette)

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

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

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

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

ETUDES CLINIQUES

Hyperhidrose axillaire

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

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

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

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

Hyperactivité vésicale

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

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

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

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

Résultats poolés des critères principaux et secondaires des études pivots

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

gène sociale			
Moyenne à l'inclusion	44,8	42,4	
Variation moyenne à la semaine 12 ^{b,c}	-16,8	-2,5	<0,001

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

^a Co-critères principaux

^b Critères secondaires

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

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

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

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

Hyperactivité détrusorienne neurologique

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

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

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

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

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

* p< 0,001

^a critère principal

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

Etudes de toxicité sur la reproduction

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

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

Etude de toxicité sur la fertilité

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

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

Il n'y a aucun potentiel mutagène ni clastogène

6. DONNEES 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.

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

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation du produit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Reconstituer 2 flacons de BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN chacun avec 6 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent puis mélanger les flacons doucement.
- Aspirer 4 ml de chaque flacon avec 2 seringues de 10 ml.

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

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

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

Après reconstitution dans son flacon, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate de la solution est recommandée. Toutefois, la solution peut être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures (voir rubrique 6.4).

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

Tableau de dilution – Autres indications

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

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

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

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

Toute projection doit être essuyée :

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

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

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

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

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

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

Recommandation pour l'élimination du matériel utilisé

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

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

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

ALLERGAN FRANCE

12, PLACE DE LA DÉFENSE
92000 COURBEVOIE

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

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Toxine botulinique de type A

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon contient 100 UNITÉS ALLERGAN de toxine botulinique de type A (de clostridium botulinum)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Albumine humaine, chlorure de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.
1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intra-musculaire stricte ou intradermique stricte suivant l'indication.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Après reconstitution dans son flacon, une utilisation immédiate de la solution est recommandée, bien que la stabilité a été démontrée 24 heures entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

ALLERGAN FRANCE
12, PLACE DE LA DÉFENSE
92 400 COURBEVOIE

Exploitant

ALLERGAN FRANCE
12, PLACE DE LA DÉFENSE
92 400 COURBEVOIE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Toxine botulinique de type A

Voie intra-musculaire stricte ou intradermique stricte suivant l'indication

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 UNITÉS ALLERGAN

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Toxine botulinique de type A

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable ?
3. Comment utiliser BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

BOTOX est un MYORELAXANT D'ACTION PERIPHERIQUE - code ATC : M03AX01

BOTOX est un relaxant musculaire utilisé pour traiter un certain nombre d'affections de l'organisme. Il contient de la toxine botulinique de type A, substance active qui est injectée aussi bien dans les muscles que dans la paroi de la vessie ou profondément dans la peau. Il agit en bloquant partiellement les impulsions nerveuses de tout muscle qui a été injecté et, réduit les contractions excessives de ces muscles.

Lorsqu'il est injecté sous la peau des aisselles, BOTOX agit sur les glandes sudoripares pour réduire la quantité de sueur produite. Lorsqu'il est injecté dans la paroi de la vessie, BOTOX agit sur le muscle de la vessie pour réduire les fuites urinaires (incontinence urinaire).

Indications chez l'adulte :

Troubles de la vessie :

Lorsqu'il est injecté dans la paroi de la vessie, BOTOX agit sur le muscle de la vessie pour réduire les fuites urinaires (incontinence urinaire) et contrôler les situations suivantes :

- **Hyperactivité vésicale idiopathique avec fuites urinaires** (3 épisodes sur trois jours) : envie soudaine d'uriner et d'aller aux toilettes plus souvent que d'habitude (d'au moins 8 ou plus épisodes par jour) lorsqu'un traitement par un autre médicament (appelé anticholinergique) n'a pas agi.
- **Hyperactivité vésicale due à des problèmes associés à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques**, conduisant à des fuites urinaires (émission involontaire d'urine pendant la journée ou la nuit).

Indications chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :

BOTOX peut être injecté directement dans les muscles pour contrôler les situations suivantes :

- spasmes musculaires persistants dans les muscles autour des yeux, des paupières et du visage, provoquant un strabisme ou des yeux qui louchent ;
- spasmes musculaires persistants des paupières et du visage ;
- spasmes musculaires persistants dans le cou et les épaules.

BOTOX peut être injecté profondément dans la peau et ainsi agir sur les glandes sudoripares pour réduire la transpiration excessive des aisselles ; symptômes pouvant perturber les activités quotidiennes lorsque les autres traitements locaux n'agissent pas.

Indication chez l'adulte et l'enfant de 2 ans et plus :

BOTOX peut être injecté directement dans les muscles et ainsi contrôler les spasmes musculaires persistants dans les bras et/ou les jambes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable ?

N'utilisez jamais BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la toxine botulinique de type A ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous souffrez de myasthénie grave (maladie chronique affectant vos muscles),
- si vous présentez une infection au niveau du site d'injection,
- chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale sans cause connue ou associée à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques, en cas d'infection urinaire au moment du traitement ou en cas d'impossibilité de vider votre vessie sans être habitué à utiliser une sonde urinaire.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable :

- si vous avez déjà eu des problèmes pour avaler ou si **des aliments ou tout liquide sont déjà passés accidentellement dans vos poumons**, en particulier si vous êtes traité pour des spasmes musculaires persistants du cou et des épaules ;
- **si vous êtes âgé de plus de 65 ans** et que vous souffrez **d'autres maladies graves** ;
- si vous souffrez de tout autre **problème musculaire** ou de maladies chroniques affectant vos muscles (telles que myasthénie grave ou syndrome de Lambert-Eaton) ;
- si vous souffrez de certaines **maladies** affectant le **système nerveux** (telles que sclérose latérale amyotrophique (Maladie de Charcot) ou neuropathie motrice) ;
- si vous souffrez de **faiblesse** importante ou de **perte musculaire** dans les muscles que votre médecin prévoit d'injecter ;
- si vous avez déjà subi une **intervention chirurgicale** ou avez eu **une blessure** qui a pu modifier d'une façon ou d'une autre, le muscle qui doit recevoir l'injection ;
- si vous avez déjà ressenti des **troubles au cours de précédentes injections** (tel qu'un évanouissement) ;
- si vous souffrez d'une **inflammation des muscles** ou de la **surface de la peau** où votre médecin prévoit d'injecter ;
- si vous souffrez de maladies cardiovasculaires (maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins) ;
- si vous souffrez ou avez souffert de convulsions ;
- si vous souffrez d'une maladie oculaire appelée **glaucome** à angle fermé (pression élevée dans l'œil) ou si vous avez été informé qu'il y avait un risque que vous développiez ce type de glaucome ;
- si vous allez être traité pour une hyperactivité de la vessie avec fuites urinaires et que vous êtes un homme présentant des signes et des symptômes de rétention ou d'obstruction urinaire, tels que des difficultés à uriner ou un flux faible ou interrompu.

Après avoir reçu une injection de BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Vous ou toute personne qui vous aide devra contacter votre médecin afin de recevoir une assistance médicale immédiate si vous ressentez un des effets suivants :

- **difficulté à respirer, avaler ou parler ;**
- **urticaire, œdème incluant gonflement du visage ou de la gorge, respiration sifflante, étourdissement et essoufflement (symptômes possibles d'une réaction allergique sévère).**

Précautions générales

- Ce produit est réservé à l'usage hospitalier en raison de ses caractéristiques : vous ne pouvez en détenir. La préparation du produit doit être réalisée par un personnel expérimenté, dans un local approprié.
- L'injection doit être réalisée par un médecin ayant une bonne formation et de l'expérience sur l'utilisation de la toxine botulinique dans les indications prévues par l'autorisation de mise sur le marché.
- Comme pour toute injection, il se peut que la procédure entraîne une infection, une douleur, un œdème, des brûlures et picotements, une sensibilité accrue, une douleur au toucher, une rougeur et/ou des saignements/hématomes au site d'injection.
- Des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection ont été rapportés (par exemple faiblesse musculaire, difficultés à avaler, fausse route d'aliments ou de liquide dans les voies respiratoires) avec des conséquences pouvant être graves, voire fatales dans de très rares cas. Le risque de survenue de tels effets est plus important chez les patients présentant une maladie neurologique avec difficultés à avaler.
- Si vous recevez des injections de BOTOX trop fréquemment ou si la dose injectée est trop élevée, il est possible que vous ressentiez une faiblesse musculaire ainsi que des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine ou que votre corps produise des anticorps, ce qui peut réduire l'effet de BOTOX. Pour limiter ce risque, un intervalle de temps minimum doit être respecté entre 2 séances d'injection (voir rubrique 3. Comment utiliser BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable ?).
- Lorsque BOTOX est utilisé dans le traitement d'une maladie qui n'est pas mentionnée dans cette notice, cela pourrait entraîner des réactions graves, en particulier chez les patients qui rencontrent déjà des difficultés à avaler ou qui ressentent une extrême faiblesse générale.
- Si vous n'avez pas eu d'activités physiques régulières pendant une longue période avant de recevoir un traitement par BOTOX, vous devrez alors débiter progressivement toute activité après les injections.
- Il est peu probable que ce médicament améliore l'amplitude de mouvement des articulations dont le muscle environnant a perdu son élasticité.
- Lorsque BOTOX est utilisé dans le traitement des spasmes musculaires persistants de la paupière, une diminution du clignement des yeux peut se produire, ce qui peut endommager la surface de vos yeux. Pour éviter cela, vous aurez besoin d'un traitement par gouttes oculaires, pommades, lentilles de contact souples ou même d'une protection qui couvre et maintient l'œil fermé. Votre médecin vous informera si cela est nécessaire.
- En cas de traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique :
 - Vous devez être capable d'utiliser des sondes urinaires stériles pour vider votre vessie.
 - Vous serez revu par votre médecin 2 semaines après l'injection. Vous devrez uriner et le volume d'urine restant dans votre vessie sera mesuré par échographie. Votre médecin décidera alors si vous devez revenir pour répéter cet examen pendant les 12 semaines suivantes. Vous devez contacter votre médecin si vous êtes dans l'impossibilité d'uriner.
 - Une interruption du traitement par antiagrégants plaquettaires (type aspirine) et/ou anticoagulants (fluidifiants sanguins) est recommandée 3 jours avant la procédure d'injection.
- En cas de traitement de l'hyperactivité du détrusor associée à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques :
 - Vous ou quelqu'un de votre entourage devez être capable d'utiliser des sondes urinaires stériles pour vider votre vessie.
 - Si vous êtes atteint de sclérose en plaques, vous devez déjà être en mesure d'utiliser des sondes urinaires stériles pour vider votre vessie avant de recevoir une injection de toxine botulinique.
 - Vous serez revu par votre médecin 2 semaines après l'injection, si vous aviez des mictions spontanées partielles avant l'injection. Vous devrez uriner et le volume d'urine restant dans votre vessie sera mesuré par échographie. Votre médecin décidera alors si vous devez revenir pour répéter cet examen pendant les 12 semaines suivantes. Vous devez contacter votre médecin si vous êtes dans l'impossibilité d'uriner.
 - Une interruption du traitement par antiagrégants plaquettaires (type aspirine) et/ou anticoagulants (fluidifiants sanguins) est recommandée 3 jours avant la procédure d'injection.

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Informez votre médecin si :

- vous prenez des **antibiotiques** (utilisé dans le traitement des infections), des anticholinestérasiques ou des **relaxants musculaires**. Certains de ces médicaments peuvent augmenter l'effet de BOTOX.
- vous avez été récemment injecté avec un **médicament contenant de la toxine botulinique** (la substance active contenue dans BOTOX) car l'effet de BOTOX pourrait être augmenté considérablement.
- vous prenez des antiagrégants plaquettaires (type aspirine) et/ou des anticoagulants (fluidifiants sanguins).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable avec des aliments, des boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

L'utilisation de BOTOX n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer ne prenant pas de contraception, sauf en cas de nécessité. BOTOX n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de vertiges, de somnolence, de fatigue, de faiblesse musculaire ou de problèmes de vue liés à l'utilisation de ce médicament, pouvant rendre dangereuse la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable et excipient à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable ?

Avertissement

La préparation et l'injection de BOTOX sont réservées à un personnel de santé expérimenté (voir rubrique 2. Prendre des précautions particulières avec BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable).

Posologie

La posologie varie en fonction de l'indication et de l'âge. Il revient à votre médecin de déterminer la dose qui vous convient, conformément à la rubrique Posologie du Résumé des Caractéristiques du Produit.

A titre indicatif, la posologie peut varier de 17,5 UNITES ALLERGAN par injection à une dose maximale de 360 UNITES ALLERGAN par séance d'injection dans certaines indications.

Mode d'administration

Injection dans les muscles (voie intramusculaire), dans la paroi de la vessie en utilisant un instrument spécifique (cystoscope) ou sous la peau (voie intradermique) suivant l'indication. BOTOX est injecté directement dans la zone à traiter. Votre médecin **injectera généralement BOTOX dans plusieurs sites de chaque zone traitée.**

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

La reconstitution de BOTOX, poudre pour solution injectable est réalisée à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent.

Informations générales sur la posologie

Le nombre d'injections par muscle ainsi que la dose varient selon les indications. C'est pourquoi, votre médecin décidera de la quantité, de la fréquence et dans quel(s) muscle(s) BOTOX vous sera injecté. Il est recommandé à votre médecin d'utiliser la dose minimale effective.

La posologie et la durée d'action de BOTOX varient selon la maladie pour laquelle vous êtes traité. Vous trouverez ci-dessous les détails correspondants à chaque maladie.

La sécurité et l'efficacité de BOTOX n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents en dessous des âges suivants :

Spasmes musculaires persistants des bras et/ou des jambes	2 ans
Spasmes musculaires persistants dans les muscles autour des yeux, des paupières et du visage, provoquant un strabisme ou des yeux qui louchent	12 ans
Spasmes musculaires persistants des paupières et du visage	12 ans
Spasmes musculaires persistants du cou et des épaules	12 ans
Transpiration excessive des aisselles	12 ans
Hyperactivité vésicale idiopathique ou hyperactivité détrusorienne neurologique associée à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques	18 ans

Posologie

Indication	Dose maximale (UNITES ALLERGAN par zone traitée)		Intervalle minimal entre 2 séances d'injection
	1ère séance d'injection	Séances d'injection suivantes	
Spasmes musculaires persistants des bras et/ou des jambes chez les enfants de 2 ans et plus	Votre médecin pourra effectuer plusieurs injections dans les muscles à traiter. La posologie exacte et le nombre de sites d'injection sont adaptés aux besoins individuels. La dose totale est de 350 UNITES ALLERGAN réparties entre les différents sites ou 50 UNITES ALLERGAN par site.	La posologie exacte et le nombre de sites d'injection sont adaptés aux besoins individuels. La dose totale est de 350 UNITES ALLERGAN réparties entre les différents sites injectés ou 50 UNITES ALLERGAN par site.	3 mois*
Spasmes musculaires persistants des bras et/ou des jambes chez l'adulte	Votre médecin pourra effectuer plusieurs injections dans les muscles à traiter. La posologie exacte et le nombre de sites d'injection sont adaptés aux besoins	La posologie exacte et le nombre de sites d'injection sont adaptés aux besoins individuels. En général, la dose totale est de 6 UNITES ALLERGAN/kg	3 mois

Indication	Dose maximale (UNITES ALLERGAN par zone traitée)		Intervalle minimal entre 2 séances d'injection
	individuels. En général, la dose totale est de 6 UNITES ALLERGAN/kg réparties entre les différents sites.	réparties entre les différents sites.	
Spasmes musculaires persistants dans les muscles autour des yeux, des paupières et du visage, provoquant un strabisme ou des yeux qui louchent	Votre médecin pourra effectuer plusieurs injections dans les muscles à traiter. La posologie exacte est adaptée aux besoins individuels.	La posologie exacte est adaptée aux besoins individuels	Jusqu'à ce que les effets de la dose précédente ne cessent.
Spasmes musculaires persistants des paupières et du visage	25 UNITES ALLERGAN par oeil	Jusqu'à 100 UNITES ALLERGAN	3 mois
Spasmes musculaires persistants du cou et des épaules	200 UNITES ALLERGAN	Jusqu'à 300 UNITES ALLERGAN	10 semaines
Transpiration excessive des aisselles	50 UNITES ALLERGAN par aisselle	50 UNITES ALLERGAN par aisselle	4 mois
Hyperactivité vésicale idiopathique avec fuites urinaires	50 UNITES ALLERGAN	Jusqu'à 100 UNITES ALLERGAN	3 mois
Hyperactivité vésicale associée à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques	200 UNITES ALLERGAN	200 UNITES ALLERGAN	3 mois

* Selon la dose choisie par le médecin, l'intervalle entre 2 séances d'injection peut aller jusqu'à 6 mois.

L'intervalle doit être adapté à l'état de santé du patient et dépendra de la réapparition des symptômes.

Temps nécessaire à l'amélioration et durée de traitement

Toujours se conformer à la prescription médicale.

Spasmes musculaires persistants des bras et/ou des jambes chez les enfants de 2 ans et plus : l'amélioration apparaît généralement dans les 2 premières semaines après injection.

Spasmes musculaires persistants des bras et/ou des jambes chez l'adulte : l'amélioration apparaît généralement dans les 2 premières semaines après injection. L'effet maximal est habituellement observé environ 4 à 6 semaines après injection.

Spasmes musculaires persistants dans les muscles autour des yeux, des paupières et du visage, provoquant un strabisme ou des yeux qui louchent : l'amélioration apparaît généralement dans les 2 jours après injection. Habituellement, l'effet dure 2 à 6 semaines après injection.

Spasmes musculaires persistants des paupières et du visage : l'amélioration apparaît généralement dans les 3 premiers jours après injection. L'effet maximal est habituellement observé après 1 à 2 semaines.

Spasmes musculaires persistants du cou et des épaules : l'amélioration apparaît généralement dans les 2 semaines après injection. L'effet maximal est habituellement observé environ 6 semaines après injection.

Hyperactivité vésicale idiopathique avec fuites urinaires : l'amélioration apparaît généralement dans les 2 semaines après injection. Habituellement, l'effet dure approximativement 6 mois après injection.

Hyperactivité vésicale associée à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques : l'amélioration apparaît généralement dans les 2 semaines après injection. Habituellement, l'effet dure approximativement 9 mois après injection.

Transpiration excessive des aisselles : l'amélioration apparaît généralement dans la première semaine après injection. L'effet dure habituellement plus de 4 mois et peut persister un an voire plus.

Si vous avez reçu plus de BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Les signes d'une dose excessive de BOTOX peuvent ne pas apparaître pendant plusieurs jours après injection. Si vous avez avalé BOTOX ou qu'il vous a été injecté accidentellement, vous devez consulter votre médecin qui pourra vous garder en observation pendant plusieurs semaines.

Si vous avez reçu une dose excessive de BOTOX, l'un des symptômes mentionnés ci-après peut apparaître. Vous devez contacter votre médecin immédiatement qui décidera si vous devez aller à l'hôpital :

- faiblesse musculaire locale ou à distance du site d'injection ;
- difficulté à respirer, avaler ou parler en raison d'une paralysie des muscles ;
- pneumonie (infection des poumons) en raison d'une paralysie des muscles, provoquée par ingestion accidentelle d'aliments ou liquide dans les poumons ;
- affaissement des paupières, vision double ;
- faiblesse généralisée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable :

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable :

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En général, les effets indésirables apparaissent au cours des premiers jours suivant l'injection. Habituellement, ils durent seulement pendant une courte période, mais ils peuvent durer plusieurs mois et dans de rares cas, plus longtemps.

Si vous avez des difficultés à respirer, avaler ou parler après avoir reçu une injection de BOTOX, CONTACTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN.

En cas d'apparition d'urticaire, d'œdème incluant gonflement du visage ou de la gorge, d'une respiration sifflante, d'un étourdissement et d'un essoufflement, CONTACTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MÉDECIN.

Effets indésirables indépendants du site injecté ou de l'indication

- Des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection ont été très rarement rapportés : faiblesse musculaire excessive, difficultés à avaler, pneumonie due à une fausse route des aliments ou de liquide dans les voies respiratoires, pouvant être fatals dans certains cas.
- Rares réactions allergiques générales (éruption cutanée, érythème, prurit, réaction anaphylactique).
- Douleurs/ brûlures au site d'injection, possibles quel que soit le site d'injection ou l'indication.

Les effets secondaires sont classés dans les catégories suivantes, en fonction de leur fréquence :

Très fréquents peuvent affecter plus de 1 personne sur 10

Fréquents peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10

Peu fréquents peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100

Rares peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

Très rares peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000

Les listes d'effets indésirables ci-après, varient selon la partie du corps où BOTOX est injecté. Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Traitement des spasmes musculaires persistants de la paupière et du visage

Très fréquent Affaissement de la paupière

Fréquents Lésion localisée de la cornée (membrane transparente recouvrant la surface de l'œil), difficulté à fermer l'œil complètement, sécheresse oculaire, sensibilité à la lumière, irritation oculaire, larmoiement excessif, hématome sous la peau, irritation de la peau, gonflement du visage

Peu fréquents Vertiges, faiblesse des muscles du visage, affaissement des muscles d'un côté du visage, inflammation de la cornée (membrane transparente recouvrant la surface de l'œil), enroulement anormal des paupières vers l'extérieur ou vers l'intérieur, vision double, difficultés à voir clairement, vision floue, éruption cutanée, fatigue et paralysie du visage

Rare Gonflement de la paupière

Très rares Inflammation ulcérate, lésion ou perforation de la cornée (membrane transparente recouvrant la surface de l'œil)

Traitement des spasmes musculaires persistants du cou et des épaules

Très fréquents Difficultés à avaler, faiblesse musculaire, douleurs

Fréquents Gonflement et irritation à l'intérieur du nez (rhinite), nez bouché ou qui coule, toux, mal de gorge, chatouillement ou irritation de la gorge, vertiges, tension musculaire accrue (crampes), sensibilité de la peau réduite, somnolence, mal de tête, sécheresse buccale, nausées, muscles raidis ou endoloris, fatigue, syndrome grippal, malaise

Peu fréquents Vision double, fièvre, affaissement de la paupière, essoufflement, changement dans votre voix

Traitement de la transpiration excessive des aisselles

Très fréquent Douleurs au site d'injection

Fréquents Mal de tête, engourdissement, bouffées de chaleur, transpiration accrue sur les sites autres que les aisselles, odeur anormale de la peau, démangeaisons, grosseur sous la peau, perte de cheveux, douleurs aux extrémités (mains et doigts), douleurs, gonflement, saignements ou brûlures au site d'injection, sensibilité accrue au site d'injection, fatigue

Peu fréquents Nausées, faiblesse musculaire, douleurs musculaires, problèmes aux articulations

Traitement des spasmes musculaires persistants des bras et/ou des jambes chez l'adulte

Fréquents Douleurs au site d'injection, membre injecté douloureux, hématomes et saignements sous la peau provoquant des plaques rouges, tension musculaire accrue, faiblesse musculaire, douleurs aux extrémités (mains et doigts), fièvre, syndrome grippal, irritation ou saignements au site d'injection

Peu fréquents Douleurs articulaires, sensation de faiblesse, hémorragie, sensibilité de la peau accrue ou diminuée, sensations cutanées anormales (par exemple picotements ou engourdissements), manque de coordination des mouvements, sensation vertigineuse ou de "tête qui tourne" (vertiges), chute de la pression artérielle en

position debout qui provoquent des étourdissements, malaise ou évanouissement, engourdissement autour de la bouche, douleurs, dépression, insomnie, mal de tête, amnésie, faiblesse momentanée, nausées, réactions cutanées, douleur ou inflammation des articulations, hypersensibilité au site d'injection, saignements, gonflement des extrémités (mains et pieds)

Traitement des spasmes musculaires persistants des bras et/ou des jambes chez les enfants de 2 ans et plus

Chez l'enfant, les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement des spasmes musculaires persistants des bras :

Très fréquent	Douleurs aux sites d'injection
Fréquents	Manque de coordination et amplitude réduite des mouvements, vomissements, envie fréquente d'uriner (pollakiurie), faiblesse musculaire, spasmes musculaires, syndrome du doigt à gâchette (doigt à ressaut), syndrome pseudo-grippal, pneumonie, luxation, chutes, hématomes et saignements sous la peau provoquant des plaques rouges
Peu fréquents	Dermatite, prurit, éruption cutanée

Chez l'enfant, les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement des spasmes musculaires persistants des jambes :

Très fréquents	Infection virale, infection de l'oreille
Fréquents	Somnolence, troubles de la marche, sensations cutanées anormales (par exemple picotements ou engourdissements), miction involontaire (incontinence), réactions cutanées, douleurs musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les mains et les pieds, chutes, sensation de malaise général, douleurs aux sites d'injection, fatigue.

Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique avec fuites urinaires

Très fréquents	Infections urinaires, douleurs en urinant après injection*.
Fréquents	Bactéries dans les urines, impossibilité d'uriner (rétention urinaire), vidange incomplète de la vessie, envie fréquente d'uriner dans la journée, présence de sang dans les urines après injection**, globules blancs dans les urines

* Cet effet indésirable peut être lié à la procédure d'injection

** Cet effet indésirable est lié à la procédure d'injection

Traitement de l'hyperactivité vésicale associée à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques conduisant à des fuites urinaires

Très fréquent	impossibilité d'uriner (rétention urinaire)
Fréquents	Infection urinaire, faiblesse musculaire, présence de sang dans les urines après injection*, douleurs en urinant après injection*, fatigue, possible réaction réflexe non-contrôlée du corps (c'est-à-dire transpiration importante, maux de tête lancinants ou augmentation du pouls) dans les jours suivant l'injection (hyperréflexie autonome)*

* Certains de ces effets indésirables fréquents peuvent être liés à la procédure d'injection

Depuis sa commercialisation, **des effets indésirables supplémentaires** ont été rapportés avec BOTOX, communs à toutes situations :

- Réactions allergiques comprenant des réactions aux protéines ou au sérum injectés ;
- Gonflement des couches profondes de la peau ;
- Urticaire ;
- Troubles de l'alimentation, perte d'appétit ;
- Lésions nerveuses (brachialgie) ;
- Troubles de la voix et de la parole ;
- Affaissement des muscles d'un côté du visage ;
- Faiblesse des muscles du visage ;

- Sensibilité de la peau réduite ;
- Faiblesse musculaire ;
- Maladie chronique affectant les muscles (myasthénie grave) ;
- Difficultés à bouger le bras et l'épaule ;
- Engourdissement ;
- Douleurs/engourdissement/faiblesse, partant de la colonne vertébrale ;
- Convulsions et évanouissement ;
- Augmentation de la pression oculaire ;
- Strabisme ;
- Vision floue ;
- Difficultés à voir clairement ;
- Diminution de l'ouïe ;
- Impression de bruits dans l'oreille ;
- Sensation d'étourdissements ou de « tête qui tourne » (vertiges) ;
- Problèmes cardiaques y compris crise cardiaque ;
- Pneumonies d'inhalation (inflammation des poumons provoquée par aspiration accidentelle d'aliments, de boissons, de salive, ou de vomissements) ;
- Troubles respiratoires, dépression respiratoire et/ou insuffisance respiratoire ;
- Douleurs abdominales ;
- Diarrhée, constipation ;
- Sécheresse de la bouche ;
- Difficultés à avaler ;
- Nausées, vomissements ;
- Perte de cheveux ;
- Démangeaisons ;
- Différents types d'éruptions cutanées de plaques rouges ;
- Transpiration excessive ;
- Perte des cils/des sourcils ;
- Douleurs musculaires, perte de l'innervation et atrophie du muscle injecté ;
- Sensation de malaise généralisé ;
- Fièvre.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).

Après reconstitution dans son flacon, une utilisation immédiate de la solution est recommandée, bien que la stabilité a été démontrée pendant 24 heures entre +2°C et +8°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable

La substance active est : toxine botulinique de type A (de Clostridium botulinum).

Chaque flacon contient 100 UNITÉS ALLERGAN de toxine botulinique de type A.

Les autres composants sont : albumine humaine, chlorure de sodium.

Qu'est-ce que BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme d'une poudre pour solution injectable (en flacon de 100 UNITÉS ALLERGAN de toxine botulinique de type A).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

ALLERGAN FRANCE

12, PLACE DE LA DEFENSE
92400 COURBEVOIE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

ALLERGAN FRANCE

12, PLACE DE LA DEFENSE
92400 COURBEVOIE

Fabricant

ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND

CASTLEBAR ROAD
WESPORT
CO.MAYO
IRLANDE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

A L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Veillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète sur la prescription de BOTOX.

L'injection de BOTOX doit être réalisée par des médecins ayant les qualifications nécessaires et l'expérience dans le traitement et l'utilisation du matériel requis.

Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à un autre. Les doses recommandées en UNIITES ALLERGAN sont différentes de celles recommandées pour les autres préparations à base de toxine botulinique.

BOTOX est indiqué dans le traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et /ou inférieurs chez les patients âgés de 2 ans et plus, des troubles de l'oculomotricité, du blépharospasme, du spasme hémifacial, du torticolis spasmodique, de l'hyperhidrose axillaire sévère persistante chez les patients âgés de 12 ans et plus, de l'hyperactivité vésicale idiopathique et de l'hyperactivité dérusorienne neurologique chez les adultes.

La sécurité et l'efficacité de BOTOX pour chaque indication, n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents en dessous des âges dans le tableau suivant. Il n'y a pas de données disponibles.

Traitement symptomatique local de la spasticité	2 ans
Troubles de l'oculomotricité	12 ans
Blépharospasme	12 ans
Spasme hémifacial	12 ans
Torticolis spasmodique	12 ans

Hyperhidrose	12 ans
Hyperactivité vésicale idiopathique	18 ans
Hyperactivité détroisurienne neurologique	18 ans

Aucun ajustement posologique spécifique n'est requis pour une utilisation chez les sujets âgés.

La posologie initiale doit commencer à la dose minimale recommandée pour chaque indication.

En cas d'injections répétées, la dose efficace la plus faible associée au plus long intervalle cliniquement nécessaire entre deux injections, est recommandée.

Les sujets âgés présentant des antécédents médicaux importants et recevant un traitement concomitant, doivent être traités avec prudence.

Les doses optimales pouvant être injectées ainsi que le nombre de sites d'injection par muscle n'ont pas été établis pour toutes les indications. Un schéma thérapeutique individuel devra alors être défini par le médecin. Les doses optimales doivent être déterminées par titration sans injecter au-delà de la dose maximale recommandée. Comme pour tout traitement médicamenteux, la posologie initiale chez un patient naïf doit commencer à la dose efficace la plus faible.

Posologie et mode d'administration (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP)

Toutes indications :

Des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration ont été rapportés. Ces effets ont parfois été fatals, qui dans certains cas étaient associés une dysphagie, une pneumonie et/ou un affaiblissement important. Les symptômes sont conformes au mécanisme d'action de la toxine botulinique et ont été rapportés quelques heures à quelques jours après injection. Le risque de symptômes est probablement plus élevé chez les patients ayant une maladie sous-jacente et présentant des comorbidités, qui les prédisposent à ces symptômes, comme les adultes et les enfants traités à doses élevées pour une spasticité.

Les patients traités à doses thérapeutiques peuvent également ressentir une faiblesse musculaire excessive. Un pneumothorax lié à la procédure d'injection a été rapporté à la suite de l'administration de BOTOX près du thorax. Une prudence s'impose lors d'une injection à proximité du poumon, en particulier la région apicale ou toutes autres structures anatomiques vulnérables.

Des événements indésirables pouvant être fatals, ont été rapportés chez des patients qui avaient reçu des injections de BOTOX dans des indications non listées dans l'AMM, telles que directement dans les glandes salivaires, la région oro-pharyngo-linguale, l'œsophage et l'estomac. Certains patients souffraient déjà de dysphagie ou d'une fatigue générale importante.

De rares cas de décès ont été spontanément rapportés. Ils étaient parfois associés à une pneumonie d'inhalation chez les enfants atteints de paralysie cérébrale grave à la suite d'injection avec de la toxine botulinique, y compris lors d'une utilisation hors AMM comme dans la région du cou. Une extrême prudence est recommandée lors du traitement des sujets pédiatriques souffrant de faiblesse neurologique importante, de dysphagie ou qui ont des antécédents récents de pneumonie d'inhalation ou de maladie des poumons.

Une réaction anaphylactique peut très rarement se produire après injection de toxine botulinique. De l'épinéphrine (adrénaline) et d'autres mesures anti-anaphylactiques doivent par conséquent être à disposition.

Pour une information complète sur les produits BOTOX, veuillez- vous référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

En cas d'échec du traitement après la première séance d'injection, c'est-à-dire en l'absence, un mois après l'injection, d'amélioration clinique significative par rapport à l'état initial du patient, les mesures suivantes doivent être prises :

- Vérification clinique, qui peut comprendre un examen électromyographique dans un service spécialisé, de l'action de la toxine sur le(s) muscle(s) injecté(s) ;
- Analyse des causes de l'échec comme une mauvaise sélection des muscles à injecter, une dose insuffisante, une mauvaise technique d'injection, l'apparition d'une contracture fixe, des muscles antagonistes trop faible, une formation d'anticorps neutralisant la toxine ;
- Réévaluation de la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A ;
- En l'absence de tout effet indésirable secondaire à la première séance d'injection, initier une seconde séance d'injection en i) ajustant la dose en tenant compte de l'analyse de l'échec de la

séance d'injection précédente ; ii) réalisant un électromyogramme ; iii) maintenant un intervalle de 3 mois entre les deux séances d'injection.

En cas d'échec du traitement ou d'un effet diminué à la suite de séances répétées d'injection, un traitement alternatif devra être envisagé.

Préparation du produit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau de dilution – Autres indications

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

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

Après reconstitution dans son flacon, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate de la solution est recommandée. Toutefois, la solution peut être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures (voir rubrique 6.4 du RCP – « Précautions particulières de conservation »).

Recommandations en cas d'accident lors de la manipulation de la toxine botulinique

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

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

Toute projection doit être essuyée :

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

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

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

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

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

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

Recommandation pour l'élimination du matériel utilisé

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

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

Identification du produit

Afin de vérifier que le produit que vous avez reçu sous le nom de BOTOX est bien un authentique produit ALLERGAN, recherchez la présence d'une étiquette d'inviolabilité dotée d'un logo ALLERGAN argenté translucide sur les rabats supérieur et inférieur de la boîte, ainsi que celle d'un pelliculage holographique sur l'étiquette du flacon. Afin de visualiser ce pelliculage, examinez le flacon sous une lampe de bureau ou une source de lumière fluorescente. Faites tourner le flacon d'avant en arrière entre vos doigts pour visualiser des lignes horizontales multicolores et vérifier la présence de l'inscription « ALLERGAN » entre ces lignes horizontales multicolores.

N'utilisez pas le produit et contactez ALLERGAN pour plus d'informations si :

- Les lignes horizontales multicolores ou l'inscription « ALLERGAN » ne sont pas présentes sur l'étiquette du flacon ;
- L'étiquette d'inviolabilité n'est pas intacte ou présente aux deux extrémités de la boîte ;
- Le logo ALLERGAN argenté translucide n'est pas clairement visible ou est entouré d'un cercle noir traversé d'une ligne diagonale (comme le symbole d'interdiction).

De plus, ALLERGAN a ajouté sur l'étiquette des flacons de BOTOX des étiquettes détachables indiquant le numéro du lot et la date d'expiration du produit. Ces étiquettes peuvent être décollées et placées dans le dossier de votre patient pour assurer la traçabilité du produit. L'inscription « UTILISÉ » apparaîtra une fois l'étiquette de traçabilité décollée de l'étiquette du flacon, ce qui confirmera que vous utilisez un authentique flacon de BOTOX fabriqué et fourni par ALLERGAN.