

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrDYSPORT THERAPEUTIC<sup>MD</sup>**

abobotulinumtoxinA

sous forme de poudre stérile et lyophilisée pour reconstitution pour injection

300 et 500 unités par fiole

Agent bloquant la transmission neuromusculaire

Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.  
5060 Spectrum Way  
Bureau 505  
Mississauga (Ontario) L4W 5N5

Date d'autorisation initiale :  
12 juin 2012

Date de révision :  
23 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249144

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	02/2021
4 Posologie et administration	02/2021
7 Mises en garde et précautions	02/2021

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.3 Reconstitution.....	9
4.4 Administration.....	10
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>11</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	14
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	20
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>20</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	20
9.3	Interactions médicament-comportement .....	20
9.4	Interactions médicament-médicament .....	20
9.5	Interactions médicament-aliment .....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	21
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	21
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
10.1	Mode d'action .....	21
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	22
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>22</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>23</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude .....	23
14.2	Résultats des études .....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>33</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>33</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>36</b>

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

### 1 INDICATIONS

DYSPOORT THERAPEUTIC (abobotulinumtoxinA) est indiqué :

#### Dystonie cervicale

- pour la réduction des symptômes subjectifs et des signes objectifs de dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez les adultes.

#### Spasticité focale

- pour le traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs et inférieurs chez les patients âgés de 2 ans et plus.

#### 1.1 Enfants

##### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 2 ans.

L'administration de DYSPOORT THERAPEUTIC n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans dans le traitement de la dystonie cervicale.

#### 1.2 Personnes âgées

##### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Les données cliniques portant sur les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

DYSPOORT THERAPEUTIC est contre-indiqué chez les patients :

- qui ont une hypersensibilité à l'abobotulinumtoxinA, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- qui présentent une infection aux points d'injection proposés;
- qui ont une allergie connue à la protéine du lait de vache.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- L'expression « unité » (U), sur laquelle se base la posologie, réfère à une mesure précise de l'activité liée à la toxine, unique à la préparation d'Ipsen de l'abobotulinumtoxinA. Par conséquent, les « unités » servant à décrire l'activité de DYSPOORT THERAPEUTIC diffèrent des unités de mesure utilisées pour décrire l'activité d'autres préparations à base de toxine botulinique, et les unités représentant l'activité de DYSPOORT THERAPEUTIC ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- DYSPOORT THERAPEUTIC doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation du matériel nécessaire.
- Il faut respecter les posologies et les fréquences d'administration recommandées pour

DYSPOORT THERAPEUTIC (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités, et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- DIFFUSION À DISTANCE DE L'EFFET DE LA TOXINE : Les effets de DYSPOORT THERAPEUTIC et de tous les produits contenant une toxine botulinique peuvent se diffuser à partir du point d'injection pour produire des symptômes identiques aux effets de toxines botuliniques. Ces symptômes ont été signalés dans les heures ou les semaines après injection. Des difficultés à avaler et à respirer peuvent constituer un danger de mort et des décès ont été signalés. Le risque de symptômes est probablement plus élevé chez les enfants traités pour une spasticité, mais les symptômes peuvent se manifester chez des adultes, notamment ceux qui ont des conditions sous-jacentes qui les prédisposeraient à ces symptômes.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Utilisation par voie intramusculaire seulement.
- Même si les points d'injection dans un muscle peuvent être déterminés par palpation, il est recommandé d'utiliser une technique comme l'électromyographie, la stimulation électrique ou l'échographie pour guider l'injection et cibler les points d'injection.
- Les unités d'activité de DYSPOORT THERAPEUTIC ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique; ainsi, les unités d'activité biologique de DYSPOORT THERAPEUTIC ne sauraient se comparer à des unités d'autres produits de toxine botulinique dont le dosage est établi en fonction d'une autre méthode de dosage, et ne sauraient être converties en pareilles autres unités.
- Le traitement doit être administré à la dose recommandée pour chaque zone de traitement.
- La posologie lors du traitement initial ou séquentiel doit être adaptée à chaque patient, en fonction de la taille et de l'emplacement des muscles concernés ainsi que de leur nombre, de la gravité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient aux injections précédentes, et/ou des antécédents d'effets indésirables associés aux toxines botuliniques.
- L'intervalle entre les injections de DYSPOORT THERAPEUTIC devrait être d'au moins 12 semaines chez les adultes et chez les enfants présentant une spasticité des membres inférieurs, et d'au moins 16 semaines chez les enfants présentant une spasticité des membres supérieurs.
- Lors d'un traitement selon plus d'une indication, la dose corporelle cumulative maximale chez les adultes ne doit pas dépasser 1 500 unités par période de 12 semaines.
- Lors d'un traitement selon plus d'une indication, la dose corporelle cumulative maximale chez les enfants ne doit pas dépasser 30 unités/kg ou 1 000 unités, selon la dose la plus faible, par période de 16 semaines.

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

### Dystonie cervicale

La dose initiale recommandée de DYSPORT THERAPEUTIC dans le traitement de la dystonie cervicale chez les adultes est de 500 unités par voie intramusculaire, la dose étant divisée entre les muscles concernés chez les patients ayant déjà été traités ou non par une toxine botulinique. (Le [tableau 13](#) présente une description de la dose moyenne de DYSPORT THERAPEUTIC et du pourcentage de la dose totale injectée par muscle précis dans les études cliniques pivots.) Le fait de limiter la dose injectée dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien pourrait diminuer le risque de dysphagie. Les études cliniques portant sur DYSPORT THERAPEUTIC dans le traitement de la dystonie cervicale semblent indiquer que l'effet maximal se manifeste de 2 à 4 semaines après l'injection.

Dans les études cliniques ouvertes non contrôlées, l'administration répétée de DYSPORT THERAPEUTIC pour le traitement de la dystonie cervicale a été évaluée en fonction de la réapparition des symptômes cliniques. Les doses administrées variaient entre 250 et 1 000 unités. En cas de besoin, de nouvelles doses peuvent être administrées, mais à des intervalles d'au moins 12 semaines (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Il n'est pas recommandé d'administrer une dose supérieure à 1 000 unités.

### Spasticité chez les adultes

Un maximum de 1 mL est généralement administré par point d'injection. La dose corporelle maximale recommandée de DYSPORT THERAPEUTIC pour le traitement de la spasticité (membres supérieurs et inférieurs combinés) chez l'adulte est de 1 500 unités par séance de traitement.

#### Spasticité des membres supérieurs chez les adultes (MSA)

Dans l'étude pivot, des doses de 500 unités et 1 000 unités ont été divisées entre les muscles sélectionnés ([tableau 1](#)) lors d'une séance de traitement.

**Tableau 1 : Dose de DYSPORT THERAPEUTIC par muscle en cas de spasticité des MSA**

Muscle recevant l'injection	Dose recommandée de DYSPORT THERAPEUTIC
Muscle grand palmaire	100-200 U
Muscle cubital antérieur	100-200 U
Muscle fléchisseur profond des doigts	100-200 U
Muscle fléchisseur superficiel des doigts	100-200 U
Muscle long fléchisseur du pouce	100-200 U
Muscle adducteur du pouce	25-50 U
Muscle brachial	200-400 U
Muscle brachioradial	100-200 U
Biceps brachial	200-400 U
Muscle rond pronateur	100-200 U
Long chef du triceps brachial	150-300 U
Muscle grand pectoral	150-300 U
Muscle subscapulaire	150-300 U
Muscle grand dorsal	150-300 U

Une nouvelle dose de DYSPORT THERAPEUTIC doit être administrée lorsque les effets de la dose précédente se dissipent, mais pas moins de 12 semaines après la dernière injection. Chez la majorité des participants aux études cliniques, une nouvelle dose a été administrée après 12 à 16 semaines; certains patients ont toutefois bénéficié d'une plus longue réponse au traitement, allant jusqu'à 20 semaines. Le degré et le schéma de spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peuvent commander des ajustements de la dose de DYSPORT THERAPEUTIC et des muscles recevant l'injection. Une amélioration clinique peut être escomptée une semaine après l'administration de DYSPORT THERAPEUTIC.

#### Spasticité des membres inférieurs chez les adultes (MIA)

Dans l'étude clinique pivot, des doses de 1 000 unités et de 1 500 unités ont été divisées entre les muscles sélectionnés lors d'une séance de traitement ([tableau 2](#)).

**Tableau 2 : Dose de DYSPORT THERAPEUTIC par muscle en cas de spasticité des MIA**

Muscle recevant l'injection	Dose recommandée de DYSPORT THERAPEUTIC	Nombre recommandé de points d'injection par muscle
<b>Muscles distaux</b>		
Gastrocnémien		
Chef médial du gastrocnémien	100 unités à 150 unités	1
Chef latéral du gastrocnémien	100 unités à 150 unités	1
Soléaire	330 unités à 500 unités	3
Muscle tibial postérieur	200 unités à 300 unités	2
Muscle long fléchisseur des orteils	130 unités à 200 unités	1 ou 2
Muscle court fléchisseur des orteils	67 unités à 100 unités	1
Muscle long fléchisseur de l'hallux	70 unités à 200 unités	1
Muscle court fléchisseur de l'hallux	100 unités	1

Une nouvelle dose de DYSPORT THERAPEUTIC doit être administrée lorsque les effets de la dose précédente se dissipent, mais pas moins de 12 semaines après la dernière injection. Chez la majorité des participants aux études cliniques, une nouvelle dose a été administrée après 12 à 16 semaines ou plus. Le degré et le schéma de spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peuvent commander des ajustements de la dose de DYSPORT THERAPEUTIC et des muscles recevant l'injection.

#### **Spasticité chez les enfants**

Dans le cas d'un traitement selon plus d'une indication, la dose de DYSPORT THERAPEUTIC à injecter à chaque endroit doit, de manière similaire, être adaptée aux besoins de chaque patient, sans dépasser une dose totale de 30 unités/kg ou de 1 000 unités, selon la dose la plus faible, par séance de traitement dans un intervalle de 16 semaines.

La dose de DYSPORT THERAPEUTIC pour la spasticité chez les enfants est exprimée en unités par kilogramme de poids corporel. Pour calculer le nombre total d'unités de DYSPORT THERAPEUTIC requis pour le traitement d'un membre, sélectionner la dose de DYSPORT THERAPEUTIC en unités/kg et le poids corporel (en kg) du patient ([tableaux 3](#) et [4](#)).

La dose totale administrée doit être divisée entre les muscles spastiques du ou des membres supérieurs ou inférieurs touchés et doit être répartie dans plus d'un point d'injection dans chaque muscle.

Un maximum de 0,5 mL est généralement administré par point d'injection.

#### Spasticité des membres supérieurs chez les enfants (MSE)

Dans l'essai clinique pivot, des doses de 8 unités/kg et de 16 unités/kg ont été divisées entre les muscles sélectionnés du membre supérieur cible lors d'une séance de traitement ([tableau 3](#)).

**Tableau 3 : Dose de DYSPORT THERAPEUTIC par muscle en cas de spasticité des MSE**

Muscle	Dose recommandée de DYSPORT THERAPEUTIC (unités/kg de poids corporel)	Nombre recommandé de points d'injection par muscle
Muscle brachial	3 à 6 unités/kg	maximum de 2
Muscle brachioradial	1,5 à 3 unités/kg	1
Biceps brachial	3 à 6 unités/kg	maximum de 2
Muscle rond pronateur	1 à 2 unités/kg	1
Muscle carré pronateur	0,5 à 1 unité/kg	1
Muscle grand palmaire	2 à 4 unités/kg	maximum de 2
Muscle cubital antérieur	1,5 à 3 unités/kg	1
Muscle fléchisseur profond des doigts	1 à 2 unités/kg	1
Muscle fléchisseur superficiel des doigts	1,5 à 3 unités/kg	maximum de 4
Muscle court fléchisseur du pouce/opposant du pouce	0,5 à 1 unité/kg	1
Muscle adducteur du pouce	0,5 à 1 unité/kg	1
<b>Dose totale*</b>	<b>Jusqu'à 16 unités/kg dans un seul membre supérieur (et ne dépassant pas 21 unités/kg en cas d'injections dans les deux membres supérieurs)</b>	

\* La dose totale ne doit pas dépasser 16 unités/kg ou 640 unités pour des injections unilatérales ou 21 unités/kg ou 840 unités pour des injections bilatérales, selon la dose la plus faible.

Une nouvelle dose de DYSPORT THERAPEUTIC doit être administrée lorsque les effets de la dose précédente se dissipent, mais pas moins de 16 semaines après la dernière injection. Chez la majorité des participants à l'étude clinique, une nouvelle dose a été administrée après 16 à 28 semaines; certains patients ont toutefois bénéficié d'une plus longue réponse au traitement, soit 34 semaines ou plus. Le degré et le schéma de spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peuvent nécessiter des ajustements de la dose de DYSPORT THERAPEUTIC et des muscles recevant l'injection.

#### Spasticité des membres inférieurs chez les enfants (MIE)

Dans l'essai clinique pivot, des doses de 10 unités/kg et de 15 unités/kg ont été divisées entre les muscles sélectionnés du membre inférieur cible lors d'une séance de traitement ([tableau 4](#)).

**Tableau 4 : Dose de DYSPORT THERAPEUTIC par muscle en cas de spasticité des MIE**

Muscle recevant l'injection	Dose recommandée de DYSPORT THERAPEUTIC (unités/kg de poids corporel)	Nombre recommandé de points d'injection par muscle
Gastrocnémien	de 6 à 9 U/kg <sup>a</sup>	maximum de 4
Soléaire	de 4 à 6 U/kg <sup>a</sup>	maximum de 2
<b>Dose totale*</b>	<b>de 10 à 15 U/kg divisées dans les deux muscles</b>	<b>maximum de 6</b>

<sup>a</sup> Les doses individuelles à injecter dans les muscles peuvent être utilisées, dans les limites de la plage mentionnée, sans dépasser la dose totale de 15 U/kg dans le cas d'une injection unilatérale ou de 30 U/kg dans le cas d'injections bilatérales ou de 1 000 unités, selon la dose la plus faible.

\* La dose totale ne doit pas dépasser 15 unités/kg pour des injections unilatérales dans un membre inférieur ou 30 unités/kg pour des injections bilatérales dans les membres inférieurs ou 1 000 unités, selon la dose la plus faible.

Une nouvelle dose de DYSPORT THERAPEUTIC doit être administrée lorsque les effets de la dose précédente se dissipent, mais pas moins de 12 semaines après la dernière injection. Chez la majorité des participants aux études cliniques, une nouvelle dose a été administrée après 16 à 22 semaines; certains patients ont toutefois bénéficié d'une plus longue réponse au traitement, allant jusqu'à 28 semaines. Le degré et le schéma de spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peuvent nécessiter des modifications quant à la dose de DYSPORT THERAPEUTIC à administrer et aux muscles recevant l'injection.

### 4.3 Reconstitution

DYSPORT THERAPEUTIC se présente sous forme de poudre sèche, en fioles à usage unique de 300 unités et de 500 unités, qui doivent être reconstituées avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP, sans agent de conservation, au moyen d'une technique aseptique avant l'injection par voie intramusculaire. Le [tableau 5](#) fournit les instructions de dilution pour les fioles de 300 et de 500 unités, selon la concentration finale désirée. La concentration finale désirée dépend de l'indication.

**Tableau 5 : Volumes de reconstitution recommandés**

Concentration cible (unités/0,1 mL)	Volume de diluant*	
	Fiole de 300 unités	Fiole de 500 unités
10,0	3,0 mL	5,0 mL**
20,0	1,5 mL	2,5 mL
50,0	0,6 mL	1,0 mL

\* Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation

\*\* Pour un volume de reconstitution de 5,0 mL seulement, voir les étapes ci-dessous.

Au moyen d'une aiguille stérile de calibre adéquat, d'une seringue et d'une technique aseptique, prélevez le volume requis ([tableau 5](#)) de la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation).

Insérez l'aiguille dans la fiole de DYSPORT THERAPEUTIC. Le vide partiel aspirera graduellement la solution saline dans la fiole. Toute solution saline restante requise devrait être expulsée manuellement dans la fiole. N'utilisez pas la fiole si vous n'observez pas de vide. Agitez doucement la fiole pour dissoudre la poudre. Avant l'utilisation, examinez visuellement le produit pour déceler un changement de couleur et la présence de particules.

La solution reconstituée de DYSPORT THERAPEUTIC doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule; dans le cas contraire, elle ne doit pas être injectée. Expulsez toutes bulles

d'air du corps de la seringue. Retirez l'aiguille utilisée pour reconstituer le produit et remplacez-la par une nouvelle aiguille stérile de calibre adéquat.

\*\* Pour reconstituer une fiole de 500 unités à une concentration de 10 unités/0,1 mL, effectuez les étapes suivantes :

Lorsque vous utilisez 5,0 mL de diluant pour une fiole de 500 unités de DYSPORE THERAPEUTIC, n'injectez pas plus de 2,5 mL de solution saline dans la fiole.

1. Reconstituez une fiole de 500 unités de DYSPORE THERAPEUTIC avec 2,5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation), mélangez doucement, puis réservez.
2. Prélevez 2,5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation) à l'aide d'une seringue de 5 mL.
3. À l'aide de la seringue de 5 mL contenant 2,5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation), prélevez la solution DYSPORE THERAPEUTIC dans la fiole reconstituée, sans l'inverser, et mélangez doucement. La concentration finale sera de 10 unités/0,1 mL.
4. Jetez toute portion inutilisée de la solution saline.

Une fois reconstitué, DYSPORE THERAPEUTIC doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C à l'abri de la lumière, et être utilisé dans les 24 heures. Ne pas congeler la solution reconstituée de DYSPORE THERAPEUTIC. Jeter la fiole et l'aiguille conformément à la réglementation applicable.

#### 4.4 Administration

DYSPORE THERAPEUTIC doit être administré dans les muscles atteints uniquement par un médecin qualifié (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)). Même si les points d'injection dans un muscle peuvent être déterminés par palpation, il est recommandé d'utiliser une technique comme l'électromyographie, la stimulation électrique ou l'échographie pour guider l'injection et cibler les points d'injection (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

#### 5 SURDOSAGE

Des doses excessives de DYSPORE THERAPEUTIC entraîneront vraisemblablement une faiblesse neuromusculaire s'accompagnant d'une variété de symptômes. Une aide respiratoire pourrait devenir nécessaire lorsque des doses excessives entraînent une paralysie des muscles respiratoires. En cas de surdose, le patient doit faire l'objet d'un suivi médical pour déceler tout symptôme de faiblesse musculaire excessive ou de paralysie musculaire. Un traitement des symptômes pourrait être nécessaire.

En règle générale, les symptômes de surdose ne se manifestent pas immédiatement après l'injection. En cas d'injection accidentelle ou d'ingestion par voie orale, le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale pendant plusieurs semaines pour déceler tout signe ou symptôme de faiblesse musculaire excessive ou de paralysie.

Les études cliniques n'ont fourni aucune information significative concernant le surdosage.

En cas d'empoisonnement réel ou soupçonné à la toxine botulinique, veuillez communiquer avec vos services locaux de santé publique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DYSPORT THERAPEUTIC se présente en fioles stériles à usage unique de 300 unités ou de 500 unités, aux fins de reconstitution au moyen d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation). Chaque fiole contient 300 unités d'abobotulinumtoxinA lyophilisée, 125 microgrammes d'albumine sérique humaine et 2,5 mg de lactose, ou 500 unités d'abobotulinumtoxinA lyophilisée, 125 microgrammes d'albumine sérique humaine et 2,5 mg de lactose.

**Tableau 6 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Poudre stérile et lyophilisée pour reconstitution; 300 et 500 unités par fiole	Albumine sérique humaine, eau pour injection et monohydrate de lactose

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (abobotulinumtoxinA), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

Utiliser DYSPORT THERAPEUTIC selon les directives seulement.

Ne pas utiliser les recommandations posologiques et les unités d'activité des autres produits à base de toxine botulinique pour administrer DYSPORT THERAPEUTIC. Ne pas dépasser les posologies et les fréquences d'administration recommandées de DYSPORT THERAPEUTIC.

L'utilisation sûre et efficace de DYSPORT THERAPEUTIC dépend de la conservation adéquate du produit, du choix de la bonne posologie et de la maîtrise des techniques de reconstitution et d'injection.

L'intervalle entre les injections de DYSPORT THERAPEUTIC devrait être d'au moins 12 semaines. Il faut suivre les recommandations relatives à la posologie et à l'administration propres à l'indication.

Comme pour toute injection intramusculaire, DYSPORT THERAPEUTIC ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue chez les patients présentant un temps de saignement prolongé.

De très rares cas de décès, parfois en présence d'une dysphagie, d'une pneumopathie (incluant, entre autres, une dyspnée, une insuffisance respiratoire, un arrêt respiratoire) et/ou survenant chez des patients présentant une asthénie importante ont été rapportés à la suite d'un traitement par la toxine botulinique de type A ou B. Les patients atteints de troubles entraînant une défaillance de la transmission neuromusculaire ou une difficulté à avaler ou à respirer sont les plus à risque de subir un tel effet. Chez ces patients, le traitement doit être administré sous la supervision d'un spécialiste, et seulement si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques.

La prudence est de mise lors du traitement des adultes, en particulier des personnes âgées, atteints de spasticité focale des membres inférieurs, qui pourraient être exposés à un risque accru de chutes.

Il faut suivre les recommandations relatives à la posologie et à l'administration propres au point d'injection pour chaque indication. Lors d'un traitement selon plus d'une indication, la dose corporelle cumulative maximale chez les adultes ne doit pas dépasser 1 500 unités par période de 12 semaines. Lors d'un traitement selon plus d'une indication, la dose corporelle cumulative maximale chez les enfants ne doit pas dépasser 30 unités/kg ou 1 000 unités, selon la dose la plus faible, par période de 16 semaines (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

DYSPORT THERAPEUTIC doit être administré avec prudence aux patients qui présentent des troubles de déglutition ou de respiration préexistants, car ces derniers peuvent s'aggraver lorsque la toxine est distribuée dans les muscles concernés (voir [Appareil digestif/respiratoire](#)).

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

Des effets indésirables découlant de la diffusion des effets de la toxine à des points éloignés du point d'injection ont été signalés. Les patients traités à des doses thérapeutiques peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude sur les animaux n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène et génotoxique de DYSPORT THERAPEUTIC (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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

Des effets indésirables tels qu'une faiblesse musculaire sont survenus chez des patients traités par DYSPORT THERAPEUTIC. La prudence s'impose lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine potentiellement dangereuse.

### **Appareil digestif/respiratoire**

DYSPORT THERAPEUTIC doit être administré avec prudence aux patients qui présentent des troubles de déglutition ou de respiration préexistants, car ces derniers peuvent s'aggraver lorsque la toxine est distribuée dans les muscles concernés. De rares cas d'aspiration sont survenus, et ce risque doit être pris en considération lors du traitement de patients qui présentent un trouble respiratoire chronique. Les patients et leurs aidants doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de troubles de la déglutition, de la parole ou de la respiration.

## **Système immunitaire**

Comme c'est le cas pour tous les produits biologiques, une réaction anaphylactique peut se produire. On doit donc prendre toutes les précautions nécessaires et s'assurer qu'on dispose d'épinéphrine.

Dans le cadre des essais cliniques, des anticorps neutralisants sont apparus chez environ 3 % des sujets adultes et chez 2,1 % des enfants au fil du temps lors du traitement par DYSPORE THERAPEUTIC. La pertinence clinique de cette observation est inconnue (voir 8.2 [Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il n'y a pas d'exigences particulières en ce qui concerne les analyses de laboratoire de suivi auprès des patients traités par DYSPORE THERAPEUTIC.

## **Système nerveux**

La prudence est de mise lors de l'administration de DYSPORE THERAPEUTIC à des personnes atteintes d'une neuropathie motrice périphérique (p. ex., sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie motrice), d'une paralysie faciale ou de troubles de la jonction neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave ou syndrome de Lambert-Eaton). Les patients atteints de troubles neuromusculaires peuvent être exposés à un risque accru de faiblesse musculaire excessive et d'effets généraux cliniquement significatifs, tels qu'une dysphagie grave et une insuffisance respiratoire.

## **Appareil cutané**

La prudence est de mise lors de l'administration de DYSPORE THERAPEUTIC à des patients qui présentent une inflammation aux points d'injection proposés, des cicatrices dermiques profondes ou une peau sébacée épaisse.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'utilisation de l'abobotulinumtoxinA chez les femmes enceintes est peu documentée. Les études sur les animaux ne font pas état d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal autrement qu'à la suite de l'administration de fortes doses, qui entraînent une toxicité chez la mère. Les risques possibles pour les femmes enceintes sont inconnus. DYSPORE THERAPEUTIC ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les avantages de ce traitement l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. La prudence s'impose avant de prescrire ce produit à une femme enceinte.

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. L'excrétion de DYSPORE THERAPEUTIC dans le lait humain n'a pas été étudiée chez les animaux. Le recours à DYSPORE THERAPEUTIC pendant l'allaitement est déconseillé.

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Des cas de décès associés à des effets indésirables graves ont été signalés spontanément chez des enfants atteints de paralysie cérébrale grave après un

traitement par un produit de toxine botulinique. Une extrême prudence s'impose lors du traitement d'enfants présentant une déficience neurologique importante ou une dysphagie, ou qui ont des antécédents récents de pneumonie par aspiration ou de maladie pulmonaire (voir 8.5 [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 2 ans.

L'administration de DYSPORT THERAPEUTIC n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans dans le traitement de la dystonie cervicale.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données cliniques portant sur les sujets de plus de 65 ans sont limitées. Aucune étude clinique conçue précisément pour les personnes âgées n'a été réalisée. Il convient généralement de surveiller les personnes âgées afin d'évaluer leur tolérance à l'égard de DYSPORT THERAPEUTIC, étant donné la fréquence accrue de troubles et de traitements médicamenteux concomitants.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Des effets indésirables peuvent se manifester au cours des premiers jours suivant l'injection et, bien qu'ils soient habituellement temporaires, ils peuvent durer plusieurs mois.

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

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

#### Dystonie cervicale (DC)

Dans quatre études cliniques, 173 patients présentant une dystonie cervicale ont été traités par DYSPORT THERAPEUTIC à la dose de 500 unités. Deux de ces études étaient des études cliniques de phase 3 contrôlées par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, regroupant 252 patients (121 dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC, 131 dans le groupe placebo).

Les patients ayant reçu DYSPORT THERAPEUTIC à la dose de 500 unités étaient presque tous de race blanche (99,4 %); l'âge médian était de 51 ans (18 à 79 ans). La plupart des patients (87,3 %) étaient âgés de moins de 65 ans; 59 % étaient des femmes.

Le [tableau 7](#) montre l'incidence des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) les plus fréquents à la suite d'un cycle de traitement unique comportant l'administration de 500 unités de DYSPORT THERAPEUTIC, comparativement à un placebo (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

**Tableau 7 : EIAT les plus fréquents (> 5 %), observés à une fréquence supérieure à celle rapportée avec le placebo, dans la phase à double insu des études cliniques chez les patients atteints de DC**

Système organique Terme préféré	Phase à double insu	
	DYSPO RT THERAPEUTIC, 500 unités (N = 173)	Placebo (N = 182)
	%	%
<b>Tout EIAT</b>	<b>61</b>	<b>51</b>
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>	<b>30</b>	<b>23</b>
Inconfort au point d'injection	13	8
Fatigue	12	10
Douleur au point d'injection	5	4
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>30</b>	<b>18</b>
Faiblesse musculaire	16	4
Douleurs musculosquelettiques	7	3
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>28</b>	<b>15</b>
Dysphagie	15	4
Sécheresse buccale	13	7
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>16</b>	<b>13</b>
Maux de tête	11	9
<b>Infections et infestations</b>	<b>13</b>	<b>9</b>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>12</b>	<b>8</b>
Dysphonie	6	2
<b>Troubles oculaires<sup>a</sup></b>	<b>7</b>	<b>2</b>

<sup>a</sup> Les termes privilégiés suivants ont été signalés : vision trouble, diplopie, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, affection de la paupière, trouble de l'accommodation, sécheresse oculaire, prurit oculaire.

### Spasticité chez les adultes

Les résultats d'évaluation de l'innocuité des études contrôlées regroupées qui ont été menées chez les adultes sont présentés ci-après.

#### *Réactions au point d'injection*

Des réactions au point d'injection (p. ex., douleur, ecchymoses, hémorragie, érythème, etc.) sont survenues à la suite de l'administration de DYSPO RT THERAPEUTIC chez des adultes présentant une spasticité à la fois d'un membre supérieur et d'un membre inférieur.

#### *Spasticité des membres supérieurs chez les adultes*

Les données sur l'innocuité provenant de six études à double insu et contrôlées par placebo ainsi que de trois études ouvertes ont été analysées. Dans les six études à double insu et contrôlées par placebo regroupées, 398 sujets présentant une spasticité des membres supérieurs ont reçu DYSPO RT THERAPEUTIC (187 sujets ont reçu 500 unités, et 194, 1 000 unités) et 269 patients ont reçu un placebo.

Le [tableau 8](#) présente la liste des EIAT rapportés le plus couramment ( $\geq 2\%$ ), peu importe la dose de DYSPO RT THERAPEUTIC, et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo, dans les études à double insu ayant évalué DYSPO RT THERAPEUTIC dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les adultes.

**Tableau 8 : Ensemble des EIAT qui ont été observés chez au moins 2 % des sujets présentant une spasticité des MSA, peu importe la dose de DYSPORT THERAPEUTIC, et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo (études à double insu regroupées)**

Système organique Terme privilégié, n (%)	DYSPORT THERAPEUTIC		Placebo
	500 unités (N = 187) %	1 000 unités (N = 194) %	(N = 269) %
<b>Tout EIAT</b>	<b>40</b>	<b>49</b>	<b>37</b>
<b>Infections et infestations</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>9</b>
Rhinopharyngite	4	1	1
Infection des voies urinaires	3	1	2
Grippe	1	2	1
Infection	1	2	1
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>8</b>
Faiblesse musculaire	2	4	1
Douleur dans les extrémités	0	2	1
Douleurs musculosquelettiques	3	2	2
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>12</b>
Maux de tête	1	2	1
Étourdissements	3	1	2
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
Asthénie	2	1	0
<b>Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>5</b>
Chute	2	3	2
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
Toux	1	2	1
<b>Troubles psychiatriques</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
Dépression	2	3	1

#### *Spasticité des membres inférieurs chez les adultes*

Le [tableau 9](#) présente la liste des effets indésirables rapportés le plus couramment ( $\geq 2\%$ ) dans six études à double insu et contrôlées par placebo. Parmi les patients adultes présentant une spasticité des membres inférieurs qui ont été traités par DYSPORT THERAPEUTIC, 234 ont reçu 1 000 unités et 227 ont reçu 1 500 unités. Les 350 autres patients ont reçu le placebo. Les effets indésirables qui ont été observés le plus fréquemment sont les chutes, la faiblesse musculaire et la myalgie.

**Tableau 9 : Effets indésirables observés chez au moins 2 % des patients traités et signalés plus fréquemment qu'avec le placebo dans le cadre d'essais regroupés menés à double insu chez des patients présentant une spasticité des MIA**

<b>Système organique</b> Terme privilégié	<b>Placebo</b> <b>(N = 350)</b> %	<b>DYSPO</b> <b>THERAPEUTIC</b> <b>1 000 unités</b> <b>(N = 234)</b> %	<b>DYSPO</b> <b>THERAPEUTIC</b> <b>1 500 unités</b> <b>(N = 277)</b> %
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Faiblesse musculaire	2	3	7
Myalgie	5	6	7
<b>Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales</b>			
Chute	4	6	9
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>			
Fatigue	1	1	3
Asthénie	1	1	2
Affection pseudo-grippale	1	2	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Dysphagie	1	1	3

Lorsque des adultes ont reçu un traitement concomitant des membres supérieurs et inférieurs par DYSPO THERAPEUTIC à une dose totale allant jusqu'à 1 500 unités, il n'y a pas eu de problèmes d'innocuité autres que ceux attendus avec un traitement des muscles des membres supérieurs seulement ou des membres inférieurs seulement.

### **Spasticité chez les enfants**

#### Spasticité des membres supérieurs chez les enfants

Le [tableau 10](#) reflète l'exposition à DYSPO THERAPEUTIC chez 210 patients, âgés de 2 à 17 ans, qui ont été évalués au cours d'une étude multicentrique à double insu contrôlée par agent actif portant sur le traitement d'une spasticité des membres supérieurs due à la paralysie cérébrale (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). L'effet indésirable observé le plus souvent ( $\geq 10\%$  des patients) a été une infection des voies respiratoires supérieures. Le [tableau 10](#) présente la fréquence de tous les EIAT qui ont été signalés pendant le cycle 1 d'un traitement par DYSPO THERAPEUTIC. Les patients ont reçu DYSPO THERAPEUTIC à 2 unités/kg (faible dose témoin), à 8 unités/kg ou à 16 unités/kg.

**Tableau 10 : EIAT observés chez  $\geq 3$  % des patients traités et signalés à une fréquence plus élevée que dans le groupe témoin au cours d'une étude à double insu menée chez des patients atteints de paralysie cérébrale présentant une spasticité des MSE**

EIAT	DYSPORT 2 unités/kg (N = 70) (%)	DYSPORT 8 unités/kg (N = 70) (%)	DYSPORT 16 unités/kg (N = 70) (%)
<b>Infections et infestations</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	7	9	11
Grippe	1	1	3
Amygdalite	1	3	1
Infection des voies urinaires	0	4	0
Pharyngite streptococcique	0	0	3
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Vomissements	3	4	1
Nausée	0	3	1
Hypersécrétion salivaire	0	3	0
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Faiblesse musculaire	1	4	6
Arthralgie	1	3	1
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalées	0	6	3
Crise convulsive	3	4	0
Épilepsie	1	0	4
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>			
Fièvre	3	6	3
Asthénie	0	3	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Rhinorrhée	0	7	1
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Éruptions	0	4	0
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Anxiété	0	3	0

### Spasticité des membres inférieurs chez les enfants

Le [tableau 11](#) présente les effets indésirables signalés le plus souvent chez 280 patients, âgés de 2 à 17 ans, dans le cadre des études cliniques regroupées à répartition aléatoire et contrôlées par placebo qui visaient à évaluer l'utilisation de DYSPORT THERAPEUTIC dans le traitement de la spasticité unilatérale ou bilatérale des membres inférieurs chez des enfants atteints de paralysie cérébrale (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les effets indésirables le plus souvent observés ( $\geq 5$  % des patients) sont les suivants : affection pseudo-grippale, myalgie et faiblesse musculaire.

Les effets indésirables ( $\geq 2,0$  %) survenus dans n'importe quel groupe, peu importe la dose de DYSPORT THERAPEUTIC, à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo dans les études à double insu regroupées sur le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez des enfants atteints de paralysie cérébrale sont énumérés au [tableau 11](#).

Tableau 11 : Effets indésirables observés chez $\geq 2$ % des patients traités dans le cadre d'essais à double insu regroupés menés chez des patients atteints de paralysie cérébrale présentant une spasticité des MIE, et signalés à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo	Placebo	DYSPORT THERAPEUTIC Injections unilatérales		DYSPORT THERAPEUTIC Injections bilatérales	
	(N = 136) %	10 U/kg (N = 43) %	15 U/kg (N = 52) %	20 U/kg (N = 64) %	30 U/kg (N = 84) %
<b>Système organique/terme privilégié</b>					
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'injection</b>					
Affection pseudo-grippale	5	0	10	9	2
Réaction au point d'injection	1	2	2	3	1
Fatigue	0	0	0	3	0
Trouble de la démarche	0	2	0	0	2
Asthénie	0	0	0	2	0
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>					
Myalgie	5	2	2	3	8
Faiblesse musculaire	1	5	0	0	1
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>					
Incontinence urinaire	0	2	0	0	1
<b>Lésion, intoxication et complications liées à une intervention</b>					
Chute	1	0	0	3	4

Lorsque des enfants ont reçu un traitement concomitant des membres supérieurs et inférieurs par DYSPORT THERAPEUTIC à une dose totale allant jusqu'à 30 unités/kg ou 1 000 unités, selon la dose la plus faible, il n'y a pas eu de problèmes d'innocuité autres que ceux attendus avec un traitement des membres supérieurs seulement ou des membres inférieurs seulement.

#### Formation d'anticorps neutralisants

Des tests de détection d'anticorps contre DYSPORT THERAPEUTIC ont été effectués chez des sujets traités par DYSPORT THERAPEUTIC, soit 281 sujets des essais cliniques sur les MSA, 452 sujets des essais cliniques sur les MIA, 211 sujets des essais cliniques sur la DC, 178 sujets des essais sur les MSE et 429 sujets des essais sur les MIE. Des anticorps neutralisants sont apparus chez environ 3 % des sujets adultes et chez 2,1 % des enfants au fil du temps lors du traitement par DYSPORT THERAPEUTIC. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

## **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

On peut compter une vaste expérience d'utilisation du produit à la suite de sa commercialisation pour le traitement des rides faciales du haut du visage. Les réactions indésirables sont rapportées volontairement à partir d'une population de taille incertaine; il n'est donc pas toujours possible d'estimer la fiabilité de la fréquence ou d'établir une relation de cause à effet à l'égard de l'exposition au médicament. Les effets indésirables suivants ont été déterminés dans le cadre de l'utilisation du produit après son approbation, toutes indications confondues : vertiges, ptosis de la paupière, diplopie, vision trouble, photophobie, dysphagie, nausées, douleurs au point d'injection, malaise, symptômes pseudo-grippaux, hypersensibilité, sinusite, amyotrophie, sensation de brûlure, parésie faciale, étourdissements, maux de tête, hypoesthésie, érythème et tissus de granulation excessifs.

Les effets indésirables résultant de la distribution des effets de la toxine à des endroits éloignés du point d'injection ont été rapportés, quoique rarement (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumonie par aspiration pouvant être mortelle).

Des cas de décès associés à des effets indésirables graves, y compris la pneumonie par aspiration, ont été signalés spontanément chez des enfants atteints de paralysie cérébrale grave après un traitement par un produit de toxine botulinique. Aucun lien de causalité entre ces cas et la toxine botulinique n'a pas été clairement établi.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur DYSPORE THERAPEUTIC.

Les patients traités en même temps au moyen de la toxine botulinique et d'aminosides ou d'autres agents qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire (p. ex., des agents s'apparentant au curare) devraient être suivis de près puisque de l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé. L'utilisation de médicaments anticholinergiques après l'administration de DYSPORE THERAPEUTIC pourrait potentialiser certains effets anticholinergiques systémiques, comme une vision trouble.

On ignore l'effet de l'administration de différents produits de neurotoxine botulinique au même moment ou à plusieurs mois d'intervalle. La faiblesse excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulinique avant que les effets de l'administration de la toxine botulinique précédente se soient dissipés.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune étude n'a porté sur cette question.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

**Tableau 12 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antibiotiques aminosides ou autres médicaments qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire (p. ex., agents s'apparentant au curare, lincosamides, polymyxines et anticholinestérases)	T	Théoriquement, l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé.	L'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par les antibiotiques aminosides ou d'autres médicaments qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire. La prudence est de mise lorsqu'on administre DYSPORE THERAPEUTIC en association avec des aminosides ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.
Différents sérotypes de neurotoxine botulinique	T	Inconnu	On ignore l'effet de l'administration de différents sérotypes de neurotoxine botulinique au même moment ou à plusieurs mois d'intervalle. La faiblesse excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulinique avant que les effets de l'administration de la toxine botulinique précédente se soient dissipés.

Légende : T = théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

DYSPORE THERAPEUTIC bloque la libération d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine, par les terminaisons nerveuses cholinergiques périphériques. L'activité de la toxine se produit selon la séquence suivante : liaison modulée de la chaîne lourde de la toxine à des récepteurs de surface précis présents sur les terminaisons nerveuses, internalisation de la toxine par endocytose médiée par des récepteurs, translocation induite par le pH de la chaîne légère de la toxine au cytosol cellulaire, et clivage de la protéine synaptosomale 25 (SNAP25) menant au blocage intracellulaire de l'exocytose du neurotransmetteur dans la jonction neuromusculaire. Cette séquence explique l'utilité thérapeutique de la toxine dans le traitement de maladies qui se caractérisent par une activité efférente excessive des nerfs moteurs.

La reprise de la transmission se fait graduellement à mesure que la jonction neuromusculaire récupère du clivage de la SNAP25 et que de nouvelles terminaisons nerveuses se forment.

## **10.2 Pharmacodynamie**

Le principal effet pharmacodynamique de DYSPORT THERAPEUTIC est attribuable à la chimiodénervation du muscle traité, qui entraîne une baisse mesurable du potentiel d'activité du groupe musculaire et qui se traduit par une réduction localisée de l'activité musculaire.

## **10.3 Pharmacocinétique**

DYSPORT THERAPEUTIC ne devrait pas être présent dans le sang périphérique à une concentration mesurable après l'injection par voie intramusculaire du médicament aux doses recommandées. En fonction des technologies analytiques dont on dispose à l'heure actuelle, il n'est pas possible de détecter DYSPORT THERAPEUTIC dans le sang périphérique après l'injection du médicament par voie intramusculaire aux doses recommandées.

### **Durée de l'effet**

Les effets cliniques de DYSPORT THERAPEUTIC peuvent durer jusqu'à 20 semaines. DYSPORT THERAPEUTIC ne devrait pas être administré plus fréquemment qu'aux 12 semaines chez les adultes et les enfants présentant une spasticité des membres inférieurs, ou qu'aux 16 semaines chez les enfants présentant une spasticité des membres supérieurs, entre deux séances de traitement. Lors d'un traitement selon plus d'une indication, l'intervalle entre les injections devrait être d'au moins 12 semaines chez les adultes et d'au moins 16 semaines chez les enfants. Lors d'un nouveau traitement, DYSPORT THERAPEUTIC devrait être reconstitué et injecté au moyen des mêmes techniques que celles utilisées lors du traitement initial.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

DYSPORT THERAPEUTIC doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière.

Administrer DYSPORT THERAPEUTIC dans les 24 heures suivant sa reconstitution. Pendant cette période, la solution reconstituée de DYSPORT THERAPEUTIC doit être conservée au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler la solution reconstituée.

Ne pas utiliser le produit après la date d'expiration indiquée sur la fiole.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Comme dans le cas de tous les autres déchets médicaux, on doit jeter avec précaution toutes les fioles, y compris celles qui sont périmées, et tout le matériel utilisé avec DYSPORT THERAPEUTIC.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : abobotulinumtoxinA

Nom chimique : toxine botulinique de type A

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'abobotulinumtoxinA est un complexe qui comprend une neurotoxine de 150 kDa composée de 1 296 résidus d'acides aminés (1 295 après le clivage de la méthionine N-terminale). La neurotoxine de 150 kDa est produite sous forme d'une seule chaîne polypeptidique. Après la synthèse, la neurotoxine est sélectivement clivée pour produire une protéine à double chaîne comprenant une chaîne lourde (~80 kDa) et une chaîne légère (~50 kDa). Au niveau génétique, le gène de la toxine est présent dans un groupe de gènes qui codent également pour la protéine non toxique et non hémagglutinante (NTNH), une protéine régulatrice, et les protéines hémagglutinantes (HA) (HA70, HA34 et HA17). Ces protéines et leurs dérivés, à l'exception de la protéine régulatrice, forment les éléments du complexe de la neurotoxine de type A. D'après la documentation publiée, DYSPORE THERAPEUTIC fournit environ 5 picogrammes (pg) de neurotoxine active de 150 kDa par unité d'abobotulinumtoxinA.

Formule de structure : L'abobotulinumtoxinA, l'ingrédient actif de DYSPORE THERAPEUTIC, est un complexe purifié de neurotoxine de type A produit par la fermentation de la souche Hall de la bactérie *Clostridium botulinum* de type A. Il est purifié à partir du surnageant de culture par une série d'étapes de précipitation, de dialyse et de chromatographie.

Norme pharmaceutique : Ph. Eur.

#### Caractéristiques du produit

Un essai réalisé sur des cellules permet de déterminer la puissance de DYSPORE THERAPEUTIC par rapport à une substance de référence. L'essai et la substance de référence sont propres à DYSPORE THERAPEUTIC. Une unité de DYSPORE THERAPEUTIC correspond à la dose létale médiane (DL50) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. En raison de certaines caractéristiques de la méthode d'essai, telles que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire, les unités représentant l'activité biologique de DYSPORE THERAPEUTIC ne sont pas interchangeables avec les unités d'une autre toxine botulinique ou de toute toxine évaluée à l'aide de toute autre méthode d'essai particulière.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

##### 14.1.1 Études cliniques sur le traitement de la dystonie cervicale chez les adultes

L'efficacité de DYSPORE THERAPEUTIC a été évaluée dans deux études rigoureuses, menées à double insu, en mode parallèle, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo (étude 051 et étude 045), comportant l'administration d'une dose unique de 500 unités chez des patients présentant une dystonie cervicale ayant déjà été traités ou non. L'analyse principale des résultats de ces études regroupant 252 patients (121 traités par DYSPORE THERAPEUTIC, 131 ayant reçu le placebo, 36 % d'hommes, 64 % de femmes) démontre pour

la première fois l'efficacité de DYSPORT THERAPEUTIC. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent (99 %) des patients étaient de race blanche.

Dans les deux études, une dose de 500 unités de DYSPORT THERAPEUTIC a été administrée par injection intramusculaire, répartie entre deux à quatre muscles atteints. Dans les deux études, l'évaluation principale de l'efficacité s'appuyait sur la variation totale du score à l'échelle TWSTRS (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*) entre le début de l'étude et la semaine 4. Cette échelle permet d'évaluer la gravité de la dystonie, l'invalidité liée à la dystonie selon le patient, et la douleur. Ces études cliniques ont été suivies d'études ouvertes sur l'administration de doses répétées, dans lesquelles la nécessité de répéter le traitement a été établie en fonction des besoins cliniques, après un minimum de 12 semaines.

Les analyses selon le sexe, le poids, la région géographique, la douleur sous-jacente, la gravité de la dystonie cervicale au départ et les antécédents de traitement par une toxine botulinique n'ont pas montré de différences significatives entre les groupes.

Le [tableau 13](#) présente la dose moyenne de DYSPORT THERAPEUTIC et le pourcentage de la dose totale injectée dans chaque muscle précisément dans les études cliniques pivots.

**Tableau 13 : Dose initiale de 500 unités de DYSPORT THERAPEUTIC (unités et % de la dose totale) par muscle unilatéral traité durant les études pivots 045 et 051 de phase 3 à double insu (données regroupées) en cas de DC**

Nombre de patients ayant reçu une injection, par muscle <sup>a</sup>		Dose de DYSPORT THERAPEUTIC injectée		Pourcentage de la dose totale de DYSPORT THERAPEUTIC injectée	
		Médiane (unités de DYSPORT THERAPEUTIC) (min., max.)	75 <sup>e</sup> percentile (unités de DYSPORT THERAPEUTIC)	Médiane (%) (min., max.)	75 <sup>e</sup> percentile (%)
Muscle sterno-cléido-mastoïdien	90	125 unités (50, 350)	150 unités	26,5 % (10, 70)	30,0 %
Muscle splénius de la tête	85	200 unités (75, 450)	250 unités	40,0 % (15, 90)	50,0 %
Muscle trapèze	50	102,6 unités (50, 300)	150 unités	20,6 % (10, 60)	30,0 %
Muscle élévateur de la scapula	35	105,3 unités (50, 200)	125 unités	21,1 % (10, 40)	25,0 %
Muscle scalène (antérieur et moyen)	26	115,5 unités (50, 300)	150 unités	23,1 % (10, 60)	30,0 %
Muscle semi-épineux de la tête	21	131,6 unités (50, 250)	175 unités	29,4 % (10, 50)	35,0 %
Muscle longissimus	3	150 unités (100, 200)	200 unités	30,0 % (20, 40)	40,0 %

<sup>a</sup> Nombre total de patients ayant reçu un traitement initial dans les études 045 et 051 regroupées = 121.

## 14.1.2 Études cliniques sur le traitement de la spasticité chez les adultes

### Spasticité des membres supérieurs chez les adultes

L'efficacité et l'innocuité de DYSPORT THERAPEUTIC dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire qui regroupait 238 patients (159 dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC et 79 dans le groupe placebo) présentant une spasticité des membres supérieurs (score à l'échelle d'Ashworth modifiée [ÉAM]  $\geq 2$  pour le groupe musculaire primaire ciblé chez les sujets n'ayant jamais reçu de toxine botulinique, et score ÉAM  $\geq 3$  pour le groupe musculaire primaire ciblé chez les sujets ayant déjà reçu une toxine botulinique, au moins 4 mois après la dernière injection de toxine botulinique de tout sérotype) et ayant subi un accident vasculaire cérébral ou une lésion traumatique au cerveau depuis au moins 6 mois.

Le volume total (soit 5,0 mL) de DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités (N = 80), de DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités (N = 79) ou de placebo (N = 79) a été injecté par voie intramusculaire dans les muscles des membres supérieurs concernés. Le volume de DYSPORT THERAPEUTIC ou de placebo injecté dans le groupe musculaire primaire ciblé est indiqué au [tableau 14](#). Après l'injection dans le groupe musculaire primaire ciblé, le reste de la dose (2,0 ou 3,0 mL) a été injecté dans au moins deux muscles des membres supérieurs additionnels. Les muscles additionnels suggérés à l'investigateur sont indiqués au [tableau 14](#). L'administration d'un maximum de 1,0 mL par point d'injection était autorisée. Plus d'un point d'injection par muscle était toutefois possible.

**Tableau 14 : Plage des doses par muscle en cas de spasticité des MSA**

Muscle recevant l'injection	Volume (mL)	DYSPORT THERAPEUTIC 500 U	DYSPORT THERAPEUTIC 1 000 U
<b>Muscles fléchisseurs du poignet</b>			
Muscle grand palmaire*	1 mL	100 U	200 U
Muscle cubital antérieur*	1 mL	100 U	200 U
<b>Muscles fléchisseurs des doigts</b>			
Muscle fléchisseur profond des doigts*	1 mL	100 U	200 U
Muscle fléchisseur superficiel des doigts*	1 mL	100 U	200 U
Muscle long fléchisseur du pouce	1 mL	100 U	200 U
Muscle adducteur du pouce	0,25 mL	25 U	50 U
<b>Muscles fléchisseurs et pronateurs du coude</b>			
Muscle brachioradial*	1 mL	100 U	200 U
Muscle brachial*	2 mL	200 U	400 U
Biceps brachial	2 mL	200 U	400 U
Muscle rond pronateur	1 mL	100 U	200 U
<b>Muscles de l'épaule</b>			
Long chef du triceps brachial	1,5 mL	150 U	300 U
Muscle grand pectoral	1,5 mL	150 U	300 U
Muscle subscapulaire	1,5 mL	150 U	300 U
Muscle grand dorsal	1,5 mL	150 U	300 U

\* Groupe musculaire primaire ciblé

Le principal critère d'efficacité était le tonus musculaire du groupe musculaire primaire ciblé à la semaine 4, selon le score ÉAM. Le groupe musculaire primaire ciblé a été sélectionné parmi les groupes musculaires suivants : muscles fléchisseurs extrinsèques des doigts, du poignet ou du coude. L'ÉAM est une échelle en 5 points comportant 6 grades : 0, 1, 1+, 2, 3 ou 4; elle peut être utilisée pour les muscles des membres supérieurs et inférieurs. Le premier critère

secondaire était l'évaluation globale par le médecin (ÉGM). Celle-ci s'appuyait sur la réponse à la question suivante : « Comment évalueriez-vous la réponse au traitement du membre supérieur depuis la dernière injection? ». Le médecin répondait à cette question en utilisant une échelle de 9 points (-4 : aggravation marquée, -3 : aggravation importante, -2 : aggravation, -1 : aggravation légère, 0 : aucun changement, +1 : amélioration légère, +2 : amélioration, +3 : amélioration importante, +4 : amélioration marquée).

#### Spasticité des membres supérieurs chez les adultes

L'efficacité et l'innocuité de DYSPORT THERAPEUTIC pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs ont été évaluées dans une étude prospective multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, et dans sa phase de prolongation en mode ouvert. Les patients présentaient une spasticité d'un membre inférieur (ceux qui n'avaient jamais reçu une toxine botulinique affichaient un score ÉAM  $\geq 2$  dans l'articulation touchée de la cheville et ceux qui avaient déjà reçu une toxine botulinique, un score  $\geq 3$  dans cette même articulation après au moins 4 mois depuis la dernière injection de toxine botulinique dans le membre inférieur touché) et avaient subi un accident vasculaire cérébral ou une lésion traumatique au cerveau au moins 6 mois auparavant.

La dose totale de DYSPORT THERAPEUTIC était injectée par voie intramusculaire dans les muscles gastrocnémien et soléaire et dans au moins un autre muscle du membre inférieur, selon le tableau clinique. Les doses médianes de DYSPORT THERAPEUTIC injectées et le nombre d'injections dans chaque muscle précisé du membre inférieur qui ont été rapportés dans l'étude à double insu menée dans la population d'évaluation de l'innocuité sont présentés au [tableau 15](#).

**Tableau 15 : Dose de DYSPORT THERAPEUTIC injectée et nombre d'injections par muscle en cas de spasticité des MIA (population d'évaluation de l'innocuité) – Médiane dans les groupes posologiques de 1 000 unités et de 1 500 unités**

Muscle injecté	DYSPORT THERAPEUTIC Unités injectées	Nombre de points d'injection
Gastrocnémien		
<i>Chef latéral</i>	100 unités à 150 unités	1
<i>Chef médial</i>	100 unités à 150 unités	1
Soléaire	333 unités à 500 unités	3
Muscle tibial postérieur	200 unités à 300 unités	2
Muscle long fléchisseur des orteils	133 unités à 200 unités	1 ou 2
Muscle court fléchisseur des orteils	67 unités à 100 unités	1
Muscle long fléchisseur de l'hallux	67 unités à 200 unités	1
Muscle court fléchisseur de l'hallux	100 unités	1

Le principal critère d'efficacité était le tonus musculaire évalué selon l'ÉAM à l'articulation de la cheville (le genou non fléchi) à la semaine 4. (L'ÉAM est une échelle en 5 points comportant 6 grades : 0, 1, 1+, 2, 3 ou 4.) Le premier critère secondaire était l'évaluation globale par le médecin (ÉGM) à la semaine 4.

### **14.1.3 Études cliniques sur le traitement de la spasticité chez les enfants**

#### Spasticité des membres supérieurs chez les enfants

L'efficacité et l'innocuité de DYSPORT THERAPEUTIC ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique à double insu, contrôlée par faible dose, chez des patients de 2 à 17 ans traités pour une spasticité des membres supérieurs due à la paralysie cérébrale. Au total,

208 patients ayant déjà été traités ou non par une toxine botulinique et ayant un score ÉAM de 2 ou plus au groupe musculaire primaire ciblé ont été inscrits et ont reçu DYSPORE THERAPEUTIC à 8 U/kg (n = 69), DYSPORE THERAPEUTIC à 16 U/kg (n = 70) ou DYSPORE THERAPEUTIC à 2 U/kg (n = 69) par injection dans le membre supérieur à l'étude. Parmi les patients ayant participé à cette étude, 60 % étaient des garçons et 75 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient un score ÉAM initial d'au moins 2 au groupe musculaire primaire ciblé pour les membres supérieurs à l'étude (muscles fléchisseurs du coude ou du poignet). Parmi ces patients, 89 % avaient un score ÉAM initial de 2 et aucun d'entre eux n'avait un score ÉAM initial de 4. Tous les patients avaient été traités en physiothérapie, comme l'ergothérapie, au moins 30 jours avant le traitement. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne du score ÉAM au groupe musculaire primaire ciblé entre le début de l'étude et la semaine 6; le score moyen à l'évaluation globale par le médecin (ÉGM) à la semaine 6 était l'un des critères principaux conjoints.

#### Spasticité des membres inférieurs chez les enfants

Dans une étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo (étude 141), l'efficacité de DYSPORE THERAPEUTIC a été évaluée chez des patients de 2 à 17 ans atteints de paralysie cérébrale ayant un pied équin dynamique résultant de la spasticité. Au total, 235 patients (158 dans le groupe DYSPORE THERAPEUTIC et 77 dans le groupe placebo) ayant déjà été traités ou non par une toxine botulinique (n = 199, patients de 2 à 9 ans et n = 36, patients de 10 à 17 ans) et ayant un score ÉAM d'au moins 2 au niveau du muscle fléchisseur plantaire de la cheville ont été admis à l'étude pour recevoir DYSPORE THERAPEUTIC à raison de 10 U/kg/jambe (n = 79), DYSPORE THERAPEUTIC à raison de 15 U/kg/jambe (n = 79) ou le placebo (n = 77) sous forme d'injection dans les muscles gastrocnémien et soléaire. Quarante-et-un pour cent des patients (n = 66) étaient traités de manière bilatérale et ont reçu dans le membre inférieur une dose totale de DYSPORE THERAPEUTIC de 20 U/kg (n = 37) ou de 30 U/kg (n = 29). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne, par rapport au départ, du score ÉAM au niveau du muscle fléchisseur plantaire de la cheville; le premier critère d'évaluation secondaire de l'efficacité était la variation moyenne, par rapport au départ, du score ÉGM. Le score moyen à l'échelle de l'atteinte des objectifs à la semaine 4 constituait également un critère d'évaluation secondaire prédéterminé. Les analyses principales de l'efficacité ont été menées au cours de la semaine 4 après le traitement. Les patients ont fait l'objet d'un suivi pendant au moins 12 semaines après le traitement et jusqu'à un maximum de 28 semaines. Au terme de cette étude, les patients pouvaient participer à une étude de prolongation ouverte (étude 147) au cours de laquelle ils pouvaient recevoir un maximum de 4 traitements, incluant l'injection dans d'autres muscles distaux et proximaux des membres inférieurs.

## **14.2 Résultats des études**

### **14.2.1 Résultats des études cliniques sur le traitement de la dystonie cervicale chez les adultes**

Dans les deux études cliniques (étude 051 et étude 045) portant sur l'emploi de DYSPORE THERAPEUTIC dans le traitement de la dystonie cervicale chez les adultes (voir 14.1.1 Études cliniques sur le traitement de la dystonie cervicale chez les adultes), le principal critère d'efficacité, qui était fondé sur la variation moyenne ajustée du score TWSTRS total enregistré au début de l'étude, était significativement supérieur sur le plan statistique dans le groupe DYSPORE THERAPEUTIC à la 4<sup>e</sup> semaine à celui noté dans le groupe placebo ([tableau 16](#)).

**Tableau 16 : Score total relatif à l'efficacité selon l'échelle TWSTRS dans les études de phase 3 sur la dystonie cervicale – population en intention de traiter**

	Étude 051		Étude 045	
	DYSPORT THERAPEUTIC 500 unités N = 55	Placebo N = 61	DYSPORT THERAPEUTIC 500 unités N = 37	Placebo N = 43
<b>Départ (semaine 0)</b> Moyenne (É.T.)	43,8 (8,0)	45,8 (8,9)	45,1 (8,7)	46,2 (9,4)
<b>Semaine 4</b> Moyenne (É.T.) Variation p/r au départ <sup>ab</sup>	30,0 (12,7) -15,6 (2,0)	40,2 (11,8) -6,7 (2,0)	35,2 (13,8) -9,6 (2,0)	42,4 (12,2) -3,7 (1,8)
Différence entre les traitements Intervalle de confiance à 95 % Valeur <i>p</i>	-8,9 <sup>c</sup> [-12,9 à -4,7] < 0,0001		-5,9 <sup>c</sup> [-10,6 à -1,3] 0,013	
<b>Semaine 8</b> Moyenne (É.T.) Variation p/r au départ <sup>ab</sup>	29,3 (11,0) -14,7 (2,0)	39,6 (13,5) -5,9 (2,0)		
Différence entre les traitements Intervalle de confiance à 95 % Valeur <i>p</i>	-8,8 <sup>c</sup> [-12,9 à -4,7] < 0,0001			

<sup>a</sup> Variation par rapport au départ exprimée sous forme de moyenne ajustée des moindres carrés (E.T.).

<sup>b</sup> Pour l'étude 051, le taux d'erreur de type I a été corrigé en utilisant un modèle hiérarchique.

<sup>c</sup> Les résultats pour la différence entre les traitements et les intervalles de confiance correspondants ont été obtenus grâce à une analyse de la covariance utilisant la variation par rapport au départ avec le traitement, le score total initial à l'échelle TWSTRS, le statut au départ à l'égard du traitement par une toxine botulinique, et le centre comme variables explicatives. Abréviations : É.T. = écart type; E.T. = erreur type.

La reprise du traitement a été étudiée dans le cadre d'études cliniques. Dans une étude ouverte, par exemple, un total de 131, 121 et 111 sujets présentant une dystonie cervicale ont reçu des doses répétées de DYSPORT THERAPEUTIC aux cycles 1, 2 et 3, respectivement. La dose de DYSPORT THERAPEUTIC administrée pour le traitement initial était de 500 unités, tandis que la dose de DYSPORT THERAPEUTIC administrée pour le deuxième et le troisième traitement a été ajustée en fonction de chaque patient (de 250 à 1 000 unités). Le délai médian avant l'administration d'une nouvelle dose a été de 14 semaines; le délai a été supérieur à 20 semaines chez un patient sur quatre, et supérieur à 35 semaines chez un patient sur dix. DYSPORT THERAPEUTIC s'est avéré efficace et bien toléré chez les patients ayant reçu des doses répétées pour une dystonie cervicale.

## 14.2.2 Résultats des études cliniques sur le traitement de la spasticité chez les adultes

### Spasticité des membres supérieurs chez les adultes

Le [tableau 17](#) présente les résultats de l'analyse du principal critère d'efficacité (score ÉAM pour le groupe musculaire primaire ciblé) et du critère secondaire (score ÉGM) de l'étude clinique évaluant l'emploi de DYSPORT THERAPEUTIC dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez les adultes (voir *Spasticité des membres supérieurs chez les adultes* à la section 14.1.2).

**Tableau 17 : Résultats pour le critère principal (score ÉAM pour le groupe musculaire primaire ciblé) et le critère secondaire (ÉGM) à la semaine 4, en cas de spasticité des MSA**

	Placebo (N = 79)	DYSPORT THERAPEUTIC	
		500 U (N = 80)	1 000 U (N = 79)
Variation p/r au départ (MMC) du tonus musculaire du groupe musculaire primaire ciblé selon le score ÉAM	0,12	-0,98**	-1,10**
ÉGM de la réponse au traitement (MMC)		1,30**	1,71**
** $p < 0,0001$			

N = nombre de sujets compris dans les analyses.

MMC = moyenne des moindres carrés

Les variations par rapport au départ ont été classifiées avant les analyses, autant en ce qui concerne le critère principal que le critère secondaire. L'analyse de la variation a ensuite été effectuée en utilisant les valeurs classifiées par traitement, le statut au départ à l'égard du traitement par une toxine botulinique, et le centre comme variables explicatives.

Un contrôle des erreurs de type I a été effectué en utilisant un modèle hiérarchique fermé.

Le pourcentage de répondeurs selon le score ÉAM (réduction d'au moins un grade par rapport au départ du score ÉAM pour le groupe musculaire primaire ciblé) a été évalué aux semaines 1, 4 et 12 en tant que critère tertiaire, et les résultats ont été de 15,2 %, 22,8 % et 13,9 %, respectivement, dans le groupe placebo, de 52,5 %, 73,8 % et 42,5 %, respectivement, dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités et de 67,1 %, 78,5 % et 48,1 %, respectivement, dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités. Les scores ÉAM pour chaque groupe musculaire sont indiqués au [tableau 18](#).

**Tableau 18 : Modification par rapport au départ du score ÉAM pour chaque groupe musculaire, à la semaine 4, en cas de spasticité des MSA**

	Placebo (N = 79)	DYSPORT THERAPEUTIC	
		500 U (N = 80)	1 000 U (N = 79)
Variation p/r au départ (MMC*) du tonus musculaire des muscles fléchisseurs du poignet selon le score ÉAM	-0,25 (n = 54)	-1,08 (n = 57)	-1,29 (n = 58)
Variation p/r au départ (MMC) du tonus musculaire des muscles fléchisseurs des doigts selon le score ÉAM	-0,27 (n = 70)	-0,76 (n = 66)	-0,86 (n = 73)
Variation p/r au départ (MMC) du tonus musculaire des muscles fléchisseurs du coude selon le score ÉAM	-0,27 (n = 56)	-0,79 (n = 61)	-0,96 (n = 48)

\* MMC = moyenne des moindres carrés

L'efficacité de DYSPORT THERAPEUTIC quant à la fonction passive des membres supérieurs a été évaluée en utilisant comme principale cible du traitement l'un des domaines suivants de

l'échelle d'évaluation de l'incapacité : hygiène, position des membres, habillement et douleur. La variation moyenne des moindres carrés entre le début de l'étude et la semaine 4 quant aux scores à l'échelle d'évaluation de l'incapacité pour la principale cible du traitement a été de -0,5 dans le groupe placebo, de -0,6 dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités, et de -0,7 dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités.

L'échelle de Tardieu évaluant la spasticité a été utilisée chez les patients qui présentaient un angle de spasticité supérieur à 10° pour les muscles fléchisseurs des doigts, du poignet ou du coude.

- Pour ce qui est des muscles fléchisseurs des doigts, la modification de l'angle de spasticité entre le début de l'étude et la semaine 4 a été de -7,5°, -28,9° et -31,0°, tandis que le grade de spasticité a été de -0,2, -0,4 et -0,5, dans les groupes placebo, DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités et DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités, respectivement.
- Pour ce qui est des muscles fléchisseurs du poignet, la modification de l'angle de spasticité entre le début de l'étude et la semaine 4 a été de -0,7°, -17,2° et -24,9°, tandis que le grade de spasticité a été de -0,2, -0,6 et -0,8, dans les groupes placebo, DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités et DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités, respectivement.
- Pour ce qui est des muscles fléchisseurs du coude, la modification de l'angle de spasticité entre le début de l'étude et la semaine 4 a été de -5,5°, -17,1° et -23,7°, tandis que le grade de spasticité a été de -0,1, -0,3 et -0,3, dans les groupes placebo, DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités et DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités, respectivement.

L'amplitude articulaire active a été évaluée pour le groupe musculaire primaire ciblé (muscles fléchisseurs des doigts, du poignet ou du coude) chez chaque patient.

- Pour ce qui est des muscles fléchisseurs des doigts, la modification de l'amplitude articulaire active entre le début de l'étude et la semaine 4 a été de -6,2°, +25,7° et +11,8° dans les groupes placebo, DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités et DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités, respectivement.
- Pour ce qui est des muscles fléchisseurs du poignet, la modification de l'amplitude articulaire active entre le début de l'étude et la semaine 4 a été de -5,6°, +10,8° et +35,2° dans les groupes placebo, DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités et DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités, respectivement.
- Pour ce qui est des muscles fléchisseurs du coude, la modification de l'amplitude articulaire active entre le début de l'étude et la semaine 4 a été de +5,9°, +10,4° et +18,3° dans les groupes placebo, DYSPORT THERAPEUTIC à 500 unités et DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 unités, respectivement.

Dans les études cliniques sur les doses répétées, un total de 51, 46 et 42 patients ont reçu des doses répétées allant jusqu'à 1 000 unités aux cycles 1, 2 et 3, respectivement. La nécessité de répéter le traitement a été établie en fonction des besoins cliniques, après un minimum de 12 semaines. DYSPORT THERAPEUTIC s'est avéré efficace et bien toléré chez les patients ayant reçu des doses répétées pour traiter une spasticité d'un membre supérieur.

### Spasticité des membres supérieurs chez les adultes

Le [tableau 19](#) présente les résultats de l'analyse du principal critère d'efficacité (score ÉAM pour le groupe musculaire primaire ciblé) et du premier critère secondaire (score ÉGM) de l'étude clinique évaluant l'emploi de DYSPORT THERAPEUTIC dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez les adultes (voir *Spasticité des membres inférieurs chez les adultes* à la section 14.1.2).

**Tableau 19 : Variation du score ÉAM et du score ÉGM entre le début de l'étude et la semaine 4 en cas de spasticité des MIA (population en intention de traiter)**

Semaine 4	DYSPORT THERAPEUTIC 1 000 U (N = 125)	DYSPORT THERAPEUTIC 1 500 U (N = 128)	Placebo (N = 128)
Variation p/r au départ (MMC) du tonus musculaire du muscle fléchisseur plantaire de la cheville selon le score ÉAM [IC à 95 % – MMC]	-0,6 [-0,8 à -0,5]	-0,8 [-0,9 à -0,7]	-0,5 [-0,7 à -0,4]
Valeur p (comparaison avec le placebo)	0,2859	0,0091	S.O.
MMC de la réponse au traitement selon le score ÉGM	0,9 [0,7 à 1,1]	0,9 [0,7 à 1,1]	0,7 [0,5 à 0,9]
Valeur p (comparaison avec le placebo)	0,0640	0,0665	S.O.

N = nombre de sujets pris en compte dans l'analyse. MMC = moyenne des moindres carrés. IC = intervalle de confiance.

Lorsque le score ÉAM à la cheville était évalué avec le genou fléchi comme critère tertiaire, la variation de la moyenne des moindres carrés entre le début de l'étude et la semaine 4 était de -0,4 dans le groupe de sujets ayant reçu le placebo, de -0,7 dans le groupe de sujets traités par DYSPORT THERAPEUTIC ayant reçu 1 000 unités et de -0,8 dans le groupe de sujets traités par DYSPORT THERAPEUTIC ayant reçu 1 500 unités.

Au terme de cette étude, 352 patients sont passés à la phase de prolongation en mode ouvert, dans laquelle un nouveau traitement par DYSPORT THERAPEUTIC à 1 000 ou à 1 500 unités était administré selon le besoin clinique. Au total, 345, 297, 224 et 139 sujets ont reçu respectivement 1, 2, 3 et 4 autres cycles de traitement par DYSPORT THERAPEUTIC. Ces traitements supplémentaires par DYSPORT THERAPEUTIC ont été efficaces et bien tolérés chez les patients présentant une spasticité des membres inférieurs. De plus, 165 sujets présentant simultanément une spasticité d'un membre supérieur ont pu recevoir des injections de 500 unités de DYSPORT THERAPEUTIC dans le membre supérieur touché, en plus des 1 000 unités qu'ils recevaient dans le membre inférieur, totalisant une dose maximale de 1 500 unités aux cycles 3 et 4.

### **14.2.3 Résultats des études cliniques sur le traitement de la spasticité chez les enfants**

#### Spasticité des membres supérieurs chez les enfants

Le [tableau 20](#) présente les résultats de l'analyse du principal critère d'efficacité (score ÉAM pour le groupe musculaire primaire ciblé) et du critère principal conjoint (ÉGM) à la 6<sup>e</sup> semaine de l'étude clinique évaluant l'emploi de DYSPORT THERAPEUTIC dans le traitement de la

spasticité des membres supérieurs chez les enfants (voir *Spasticité des membres supérieurs chez les enfants* à la section 14.1.3).

**Tableau 20 : Variation des scores ÉAM et ÉGM par rapport aux valeurs initiales en cas de spasticité des MSE (population en intention de traiter modifiée)**

		Dose témoin 2 U/kg (N = 69)	DYSPORT THERAPEUTIC 8 U/kg (N = 69)	DYSPORT THERAPEUTIC 16 U/kg (N = 70)
Variation p/r au départ (MMC) du tonus musculaire du groupe musculaire primaire ciblé selon le score ÉAM	Semaine 6	-1,6	-2,0*	-2,3*
Score ÉGM moyen (MMC)	Semaine 6	1,8	2,0	2,0

N = nombre de sujets

MMC = moyenne des moindres carrés

\*  $p \leq 0,05$ ; comparativement au groupe recevant la dose de 2 U/kg

À la semaine 16, la réduction moyenne des moindres carrés (MMC) quant au score ÉAM a été de -1,2 et de -1,5 dans les groupes DYSPORT THERAPEUTIC à 8 et à 16 U/kg/jambe, respectivement, comparativement à -0,9 dans le groupe témoin. La MMC quant aux scores ÉGM à la semaine 16 a été de 1,7 et 1,9 dans les groupes DYSPORT THERAPEUTIC à 8 et à 16 U/kg/jambe, respectivement, comparativement à 1,8 dans le groupe témoin.

#### Spasticité des membres inférieurs chez les enfants

Le [tableau 21](#) présente les résultats de l'analyse du principal critère d'efficacité (score ÉAM pour le muscle fléchisseur plantaire de la cheville) et de deux critères secondaires (score ÉGM et score à l'échelle de l'atteinte des objectifs) à la 4<sup>e</sup> semaine de l'étude clinique évaluant l'emploi de DYSPORT THERAPEUTIC dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez les enfants (voir *Spasticité des membres inférieurs chez les enfants* à la section 14.1.3).

**Tableau 21 : Variation du score ÉAM, du score ÉGM et du score à l'échelle de l'atteinte des objectifs entre le début de l'étude et la semaine 4 en cas de spasticité des MIE (population en intention de traiter)**

Semaine 4	Placebo (N = 77)	DYSPORT THERAPEUTIC 10 U/kg/jambe (N = 79)	DYSPORT THERAPEUTIC 15 U/kg/jambe (N = 79)
<b>Variation p/r au départ (MMC) du tonus musculaire du muscle fléchisseur plantaire de la cheville selon le score ÉAM</b>			
MMC	-0,48	-0,86	-0,97
[IC à 95 % – MMC]	[-0,69, -0,27]	[-1,07, -0,65]	[-1,18, -0,76]
Valeur <i>p</i> (comparativement au placebo)	S.O.	0,0029	0,0002
<b>ÉGM moyenne de la réponse au traitement</b>			
MMC	0,73	1,54	1,50
[IC à 95 % – MMC]	[0,46, 0,99]	[1,28, 1,81]	[1,23, 1,77]
Valeur <i>p</i> (comparativement au placebo)	S.O.	< 0,0001	< 0,0001
<b>Score moyen à l'échelle de l'atteinte des objectifs*</b>			

MMC [IC à 95 % – MMC] Valeur <i>p</i> (comparativement au placebo)	46,21 [43,70, 48,72] S.O.	51,53 [49,05, 54,01] 0,0006	50,86 [48,36, 53,36] 0,0031
---	---------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

\* Le score à l'échelle de l'atteinte des objectifs mesure le progrès réalisé dans l'atteinte des objectifs qui avaient été fixés au départ à partir d'une liste de douze catégories. Les cinq objectifs le plus souvent choisis étaient l'amélioration de la démarche (70,2 %), l'amélioration de l'équilibre (32,3 %), la diminution de la fréquence des chutes (31,1 %), la diminution de la fréquence des trébuchements (19,6 %) et l'amélioration de l'endurance (17,0 %).

À la semaine 12, la réduction moyenne des moindres carrés (MMC) quant au score ÉAM a été de -0,8 et de -1,0 dans les groupes DYSPORT THERAPEUTIC à 10 et à 15 U/kg/jambe, respectivement, comparativement à -0,5 dans le groupe placebo. La MMC quant au score ÉGM à la semaine 12 a été de 0,8 et 1,0 dans les groupes DYSPORT THERAPEUTIC à 10 et à 15 U/kg/jambe, respectivement, comparativement à 0,4 dans le groupe placebo. La MMC correspondante quant au score à l'échelle de l'atteinte des objectifs a été de 52,49 et de 50,47 dans les groupes DYSPORT THERAPEUTIC à 10 et à 15 U/kg/jambe, respectivement, et de 45,85 dans le groupe placebo.

La reprise du traitement a fait l'objet d'une étude en mode ouvert, au cours de laquelle les patients pouvaient recevoir un nouveau traitement au besoin, notamment une injection dans d'autres muscles distaux et proximaux des membres inférieurs. Au total, 207, 175, 86 et patients pédiatriques atteints de spasticité des membres inférieurs, âgés de 2 à 17 ans, ont de nouveau reçu un traitement par DYSPORT THERAPEUTIC (10-15 U/kg) aux cycles 1, 2, 3 et 4, respectivement. Chez la majorité des patients qui avaient reçu DYSPORT THERAPEUTIC, le traitement avait été repris à la semaine 22 (62,5 % et 68,8 % dans les groupes traités à raison de 10 et de 15 U/kg/jambe, respectivement); toutefois, il ne l'avait pas encore été à la semaine 28 chez plus de 20 % des patients dans les deux groupes DYSPORT THERAPEUTIC.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Cancérogénicité :** Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de DYSPORT THERAPEUTIC.

**Génotoxicité :** Aucune étude de génotoxicité n'a été menée à l'égard de DYSPORT THERAPEUTIC.

**Toxicologie pour la fertilité et la reproduction :** DYSPORT THERAPEUTIC n'a eu aucun effet sur la fertilité lorsqu'il a été administré par voie intramusculaire à des rats à des doses hebdomadaires pouvant aller jusqu'à 16 unités pour les femelles et 10 unités pour les mâles. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres d'implantation à des doses allant jusqu'à 8 unités. Les capacités d'accouplement ont été affaiblies à la suite de l'administration de fortes doses (10 U pour les mâles et 16 U pour les femelles), probablement à cause de l'affaiblissement de la fonction des membres postérieurs (résultat de l'effet pharmacologique sur le muscle). La dose sans effet nocif observable (DSENO) pour la fertilité et la performance de reproduction générale a été de 8 U par semaine pour les femelles et de 5 U par semaine pour les mâles.

**Effets tératogènes :** DYSPORT THERAPEUTIC n'a pas présenté d'effets tératogènes au moment de son évaluation sur les rats et les lapins. Pour ce qui est des rats, DYSPORT

THERAPEUTIC a été administré à des doses quotidiennes de 0,5, 1,5 et 5 U durant les jours 6 à 17 de la gestation. Des groupes additionnels d'animaux ont reçu des doses intermittentes de 10 U aux jours 6 et 12 de la gestation. Une légère augmentation de résorption fœtale a été observée à des doses quotidiennes élevées de 5 U et doses intermittentes de 10 U. Pour ce qui est des lapines, DYSPORT THERAPEUTIC a été administré à des doses quotidiennes de 1, 10 et 20 unités à partir des jours de gestation 6 à 19. Des groupes additionnels d'animaux ont reçu des doses intermittentes de 40 U aux jours 6 et 13 de gestation. Tous les animaux traités quotidiennement avec 20 U sont décédés ou ont été sacrifiés compte tenu de leur condition moribonde, dont certains ont avorté. Les données obtenues à la suite d'une césarienne ont révélé des taux comparables de pertes pré- et post-implantation dans les groupes d'animaux ayant survécu. La survie fœtale n'a pas été compromise.

**Effets sur la reproduction et le développement :** Dans une étude visant à évaluer les effets postnataux, des rates gravides ont reçu des doses hebdomadaires de 1, 2,5, 5 et 10 unités à compter du jour 6 de la gestation jusqu'au sevrage des petits (21 jours après la naissance). Il n'y a eu aucun effet du traitement sur la survie *in utero*. L'évaluation de la progéniture n'a relevé aucun effet sur la survie, le poids corporel, la maturation sexuelle, le développement post-sevrage, les capacités d'accouplement ou la fertilité. La progéniture dans son ensemble semblait normale.

**Études de toxicité animale :** DYSPORT THERAPEUTIC a été évalué dans le cadre d'études à dose unique et à doses répétées menées sur les rats. Dans l'étude à dose unique, DYSPORT THERAPEUTIC a été administré par injection intramusculaire unique dans le muscle fessier gauche à des doses de 2 ou 6 unités. Pour évaluer la réversibilité des effets, des sous-groupes d'animaux ont été sacrifiés après 7, 30, 60 et 90 jours d'observation. Aucune manifestation indésirable systémique n'a été observée, et il n'y a eu aucune réaction locale au point d'injection. Les effets liés au traitement se sont limités à une réduction de la taille et du poids du muscle injecté, ce qui est considéré comme étant un effet pharmacologique du médicament. La réduction de la taille du muscle a été observée au jour 7 et au jour 30 pour les animaux traités avec des doses de 6 U et de 2 U, respectivement. Cela a été confirmé par histologie comme étant une réduction de la taille des fibres musculaires. En 90 jours, la taille des fibres musculaires et le poids résultant se sont approchés des valeurs normales pour des animaux traités avec 2 unités, mais les réductions de la taille des fibres étaient encore évidentes pour les animaux traités avec 6 unités. Des évaluations spéciales portant sur les nerfs servant ces muscles ont démontré la désorganisation prévue au début de l'étude, mais la morphologie nerf-muscle normale est revenue à la normale en 90 jours.

Dans une étude sur la toxicité chronique menée chez les rats, DYSPORT THERAPEUTIC a été administré par injection à 1, 4 et 12 U à des intervalles de 4 semaines pour 6 injections. Un quatrième groupe d'animaux mâles et femelles ont reçu 12 U/adm., alors que 5 injections ont fait l'objet d'une période de récupération d'un mois. Deux groupes de contrôle ont reçu le placebo selon les mêmes modalités. Il n'y a eu aucune indication de toxicité systémique à toute dose, et il n'y a eu aucun signe d'irritation locale au site d'injection. La taille réduite du muscle était évidente à 4 et 12 U suivant la première injection, mais généralement non évidente à 1 U jusqu'à la cinquième injection. Comme prévu, l'histologie a démontré une atrophie des fibres musculaires, accompagnée d'une infiltration graisseuse focale de faible à modérée et une fibrose interstitielle focale de légère à minime avec 1, 4 et 12 unités. Les animaux traités par 12 unités ont affiché un gain du poids réduit ou une perte de poids au cours de la période de deux semaines suivant chaque dose, sans preuve de récupération du muscle chez les rats traités avec 12 unités avec cessation un mois après la cinquième injection.

**Données sur les jeunes animaux :** Une étude sur la toxicité de doses multiples a été menée chez de jeunes rats traités hebdomadairement à partir de l'âge du sevrage 21 jours après leur naissance jusqu'à l'âge de 13 semaines, ce qui est comparable à la période allant de l'âge de 2 ans au début de l'âge adulte chez l'humain. Il n'en est ressorti aucun effet indésirable sur la croissance postnatale (notamment lors de l'évaluation du squelette) ni sur le développement reproducteur, neurologique et neurocomportemental des jeunes rats.

**Irritation oculaire ou dermique :** Une étude de tolérance locale sur les lapins n'a révélé aucun effet indésirable à la suite d'une instillation dans l'œil. Il n'y a eu aucune preuve d'effets locaux au site d'injection dans l'une ou l'autre des études de toxicité et de reproduction décrites ci-dessus.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **DYSPORT THERAPEUTIC<sup>MD</sup>**

#### **abobotulinumtoxinA pour injection**

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

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Si vous ressentez des difficultés à avaler, à parler ou à respirer, communiquez immédiatement avec un service médical d'urgence ou demandez à un ami ou à un membre de votre entourage de le faire.

#### **Pourquoi utilise-t-on DYSPORT THERAPEUTIC?**

- pour la réduction des symptômes de dystonie cervicale chez les adultes;
- pour le soulagement temporaire de la raideur musculaire chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints de spasticité.

#### **Comment DYSPORT THERAPEUTIC agit-il?**

DYSPORT THERAPEUTIC est un médicament qui décontracte les muscles.

#### **Quels sont les ingrédients de DYSPORT THERAPEUTIC?**

Ingrédient médicamenteux : abobotulinumtoxinA

Ingrédients non médicamenteux : albumine sérique humaine, eau pour injection et monohydrate de lactose

#### **DYSPORT THERAPEUTIC se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Fioles à usage unique stériles de 300 et 500 unités

#### **N'utilisez pas DYSPORT THERAPEUTIC dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique ou sensible à l'un des ingrédients de la préparation;
- vous avez une infection dans un des muscles qui devrait normalement recevoir une injection;
- vous êtes allergique aux protéines du lait de vache;
- vous présentez un trouble musculaire dans une autre partie de votre corps, y compris une myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton ou la sclérose latérale amyotrophique.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir DYSPORT THERAPEUTIC, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du**

**médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :**

- êtes atteint de myasthénie grave ou du syndrome de Lambert-Eaton, de la sclérose latérale amyotrophique ou d'un autre trouble musculaire;
- êtes allergique ou sensible à tout produit de toxine botulinique;
- avez une infection dans un des sites d'injection prévus;
- devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale;
- prenez ou vous risquez de prendre des antibiotiques, en particulier des aminosides;
- êtes enceinte ou prévoyez de le devenir pendant le traitement;
- allaitez – on ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain;
- éprouvez déjà de la difficulté à avaler ou à respirer.

**Autres mises en garde**

Toute injection de DYSPORT THERAPEUTIC qui est administrée au mauvais endroit peut entraîner des effets secondaires se traduisant par une paralysie temporaire des groupes musculaires adjacents. Il y a eu de très rares cas d'effets secondaires pouvant être liés à la propagation de la neurotoxine botulique à distance du point d'injection. Ces effets secondaires peuvent comprendre une faiblesse musculaire excessive, de la difficulté à avaler et à respirer ou l'aspiration accidentelle de nourriture ou de liquides dans les voies respiratoires, qui peuvent mettre la vie en danger ou être mortels. Ces symptômes ont été signalés dans les heures ou les semaines après l'injection. Il arrive très rarement que des patients recevant les doses recommandées présentent une faiblesse musculaire excessive.

Avisez votre médecin si vous éprouvez des difficultés à avaler des aliments pendant un traitement par DYSPORT THERAPEUTIC, puisque cet effet pourrait être lié à la dose administrée. Après l'injection, une difficulté à avaler des aliments variant de légère à grave peut durer de 2 à 3 semaines, ou plus.

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

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec DYSPORT THERAPEUTIC :**

- les antibiotiques aminosides (comme la streptomycine, la tobramycine, la néomycine, la gentamicine, la kanamycine ou l'amikacine);
- la spectinomycine;
- les polymyxines;
- les tétracyclines;
- la lincomycine;
- tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.

## **Comment DYSPORT THERAPEUTIC s'administre-t-il?**

DYSPORT THERAPEUTIC doit être utilisé par voie intramusculaire seulement.

DYSPORT THERAPEUTIC doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation de DYSPORT THERAPEUTIC.

### **Dose habituelle**

La posologie optimale et le nombre de sites d'injection dans le muscle traité seront déterminés par votre médecin.

L'intervalle entre les traitements devrait être d'au moins 12 semaines chez les adultes et chez les enfants présentant une spasticité des membres inférieurs, et d'au moins 16 semaines chez les enfants présentant une spasticité des membres supérieurs. Lors d'un traitement selon plus d'une indication, l'intervalle entre les injections devrait être d'au moins 12 semaines chez les adultes et d'au moins 16 semaines chez les enfants.

### **Surdose**

Les symptômes de surdosage pour ce produit, comme pour toutes les toxines botuliniques, sont liés à la posologie, au trouble devant être traité et à la sensibilité du patient au traitement. Les symptômes ne sont pas apparents immédiatement après l'injection et peuvent comprendre une faiblesse générale, des paupières tombantes, une vision double, des difficultés à avaler et à parler, et une pneumonie.

Si vous ressentez des symptômes de surdosage, veuillez consulter les services d'urgence médicaux immédiatement ou demander à l'un de vos proches de le faire, et veuillez à vous faire admettre à l'hôpital. Une supervision médicale de plusieurs jours et une ventilation assistée peuvent être nécessaires.

Pour toute autre question sur l'utilisation de ce produit, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DYSPORT THERAPEUTIC?**

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

### **Dystonie cervicale**

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent ( $\geq 5\%$ ) sont une faiblesse musculaire, une dysphagie, une sécheresse buccale, un inconfort au point d'injection, de la fatigue, des maux de tête, des douleurs au cou, des douleurs musculosquelettiques, de la difficulté à avaler, une douleur au point d'injection et des troubles oculaires (comprenant une vision brouillée ainsi qu'une diminution de l'acuité et de l'accommodation visuelles) et de la difficulté à parler.

### Spasticité des membres supérieurs chez les adultes

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent ( $\geq 4\%$ ) sont une faiblesse musculaire et une rhinopharyngite.

### Spasticité des membres inférieurs chez les adultes

Les effets indésirables les plus souvent signalés ( $\geq 4\%$ ) ont été les chutes, les douleurs aux extrémités et une faiblesse musculaire.

### Spasticité des membres supérieurs chez les enfants

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent ( $\geq 5\%$ ) sont les infections des voies respiratoires supérieures, la faiblesse musculaire, les maux de tête, la fièvre et l'écoulement nasal.

### Spasticité des membres inférieurs chez les enfants

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent ( $\geq 5\%$  des patients) sont la maladie pseudo-grippale, la myalgie et la faiblesse musculaire.

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

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

#### **Conservation**

DYSPORT THERAPEUTIC doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière. Une fois reconstitué, il peut être réfrigéré entre 2 et 8 °C pour 24 heures au maximum. Ne pas congeler après la reconstitution.

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

#### **Pour en savoir plus sur DYSPORT THERAPEUTIC :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits->

[pharmaceutiques.html](#)), le site Web du fabricant (www.ipsen.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-855-215-2288.

Le présent feuillet a été rédigé par Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 23 juillet 2021