

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrDYSFORT AESTHETIC^{MD}

abobotulinumtoxinA

sous forme de poudre stérile et lyophilisée pour reconstitution pour injection

300 unités par fiole

Agent bloquant la transmission neuromusculaire

Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.
5050 Satellite Drive, bureau 500
Mississauga (Ontario) L4W 0G1

Date d'approbation initiale :
19 février 2013

Date de révision :
5 septembre 2023

Distribué par : Galderma Canada Inc.
55 Commerce Valley Drive West
Thornhill (Ontario) L3T 7V9

Numéro de contrôle de la présentation : 273398

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	03/2022
3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	09/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16

9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.2	Interactions médicament-médicament	16
9.3	Interactions médicament-aliment.....	17
9.4	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.5	Interactions médicament-tests de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	19
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	19
14.2	Résultats de l'étude	21
15	MICROBIOLOGIE	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DYSPOORT AESTHETIC (abobotulinumtoxinA) est indiqué pour :

- la réduction temporaire de l'apparence :
 - des rides glabellaires moyennement ou très prononcées et/ou
 - des rides canthales latérales (pattes-d'oie) moyennement ou très prononcées chez les adultes de moins de 65 ans.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

Dysport Aesthetic est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- qui présentent une infection aux points d'injection proposés;
- qui ont une allergie connue à la protéine du lait de vache.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **DIFFUSION À DISTANCE DE L'EFFET DE LA TOXINE :** Les effets de Dysport Aesthetic 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.
- L'expression « unité », sur laquelle se base la posologie, réfère à une mesure précise de l'activité liée à la toxine, unique à la préparation d'Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc. de Dysport Aesthetic. Par conséquent, les « unités » servant à décrire l'activité de Dysport Aesthetic 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 Dysport Aesthetic ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- Dysport Aesthetic 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 Dysport Aesthetic (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Utilisation par voie intramusculaire seulement.
- Les unités d'activité de Dysport Aesthetic sont propres à la préparation et à la méthode de dosage utilisées. Elles ne sont pas interchangeable avec d'autres préparations de toxine botulinique; ainsi, les unités d'activité biologique de Dysport Aesthetic ne doivent pas être converties en unités d'autres produits de toxine botulinique dont le dosage est établi en fonction d'une autre méthode de dosage, ni comparées à celles-ci.
- Le traitement doit être administré à la dose recommandée pour chaque zone de traitement.
- L'intervalle entre les injections de Dysport Aesthetic devrait être d'au moins 3 mois.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Rides glabellaires

Une dose de 10 unités doit être administrée par voie intramusculaire à chacun des cinq points d'injection (deux dans chaque muscle sourcilier et un dans le muscle pyramidal du nez), pour une dose totale de 50 unités (voir la [Figure 1](#)).

Rides canthales latérales

Une dose de 10 unités doit être administrée par voie intramusculaire à chacun des trois points d'injection, pour une dose totale de 30 unités par côté (dose totale de 60 unités; voir la [Figure 1](#)).

Les effets cliniques de Dysport Aesthetic peuvent durer jusqu'à 4 mois. Les études cliniques sur des doses répétées ont démontré l'efficacité continue avec au plus quatre injections.

L'intervalle de traitement dépend de la réponse de chaque patient évalué par des professionnels de la santé.

Dysport Aesthetic ne doit pas être administré plus souvent qu'une fois tous les 3 mois.

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Dysport Aesthetic est offert en fioles à usage unique.

Chaque fiole de 300 unités de Dysport Aesthetic doit, avant l'injection, être reconstituée avec 1,5, 2,5 ou 3,0 mL de solution saline à 0,9 % stérile sans agent de conservation. La concentration de la solution résultante sera de 20 unités par 0,1 mL, de 12 unités par 0,1 mL ou de 10 unités par 0,1 mL, respectivement (voir le [Tableau 1](#)).

Tableau 1 : Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Concentration cible (unités/0,1 mL)
300 unités	1,5 mL	20,0
300 unités	2,5 mL	12,0
300 unités	3,0 mL	10,0

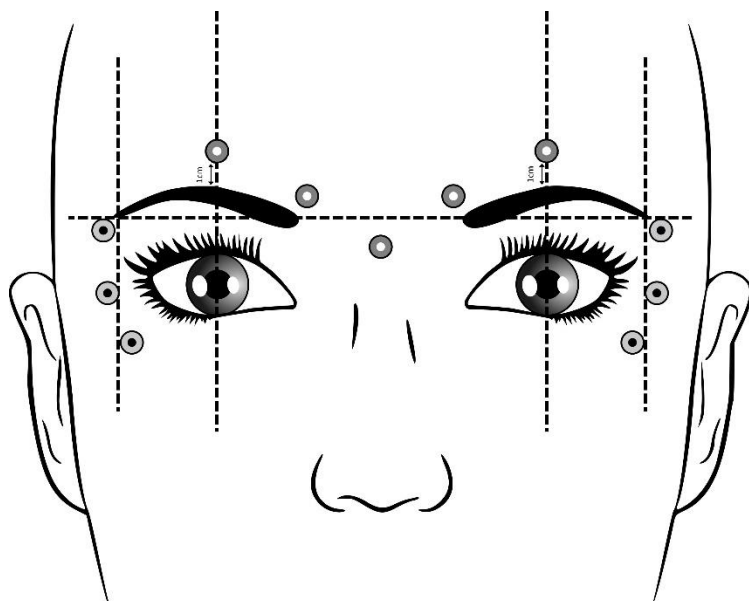
Au moyen d'une aiguille de calibre 21 et d'une technique aseptique, prélevez la solution saline à 0,9 % stérile sans agent de conservation. Insérez l'aiguille dans la fiole de Dysport Aesthetic. Le vide partiel aspirera graduellement la solution saline dans la fiole. Toute solution saline restante requise devrait être expulsée manuellement dans la fiole. Jetez la fiole si vous n'observez pas de vide. Faites tourner délicatement la fiole (ne l'agitez pas) jusqu'à ce que la substance blanche soit complètement dissoute. La solution reconstituée de Dysport Aesthetic doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule.

Prélevez DYSPORT avec une seringue stérile. Expulsez les bulles d'air du corps de la seringue. Retirez l'aiguille utilisée pour reconstituer le produit et remplacez-la par une aiguille de calibre approprié.

Une fois reconstitué, Dysport Aesthetic 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 Dysport Aesthetic. Jeter la fiole et l'aiguille conformément aux règlements locaux en vigueur.

4.4 Administration

Les points d'injection recommandés pour le traitement des rides glabellaires et des rides canthales latérales sont illustrés ci-dessous. Il faut s'assurer de mesurer précisément le rapport volume/dose dans la solution injectée.



- Point d'injection pour les rides glabellaires
- Point d'injection pour les rides canthales latérales

Figure 1 : Points d'injection pour le traitement des rides glabellaires et des rides canthales latérales

Rides glabellaires :

Les rides faciales glabellaires sont dues à l'activité du muscle sourcilier latéral et du muscle pyramidal vertical du nez. Elles sont facilement repérables par la palpation de la masse de muscles tendus lorsque le patient fronce les sourcils. Le muscle sourcilier creuse la peau, créant un « sillon » vertical entouré de muscles tendus (c.-à-d., rides intersourcilières). L'emplacement, la taille et l'utilisation des muscles varient considérablement d'une personne à l'autre. Les médecins qui administrent Dysport Aesthetic doivent bien comprendre l'anatomie neuromusculaire et/ou orbitaire pertinente de la région concernée de même que toute modification de l'anatomie consécutive à une intervention chirurgicale antérieure.

Les risques de ptosis peuvent être atténués par un examen minutieux de la paupière supérieure afin de détecter une désinsertion ou une faiblesse du muscle releveur de la paupière (vrai ptosis), de repérer un ptosis des cils, et d'évaluer la gamme de projection de la paupière tout en abaissant manuellement la partie frontale pour évaluer la compensation.

Afin de réduire le risque de ptosis (complication), il faut prendre les précautions suivantes :

- Éviter d'injecter près du muscle releveur de la paupière supérieure, surtout chez les patients qui ont de gros muscles abaisseurs du sourcil.
- Effectuer les injections dans la zone médiane du muscle sourcilier au moins un centimètre au-dessus de l'arcade sourcilière osseuse.
- S'assurer de l'exactitude de la quantité/dose injectée.
- Ne pas injecter la toxine à moins d'un centimètre au-dessus du centre du sourcil.

Pour injecter Dysport Aesthetic, introduire l'aiguille dans la peau jusqu'au muscle sous-jacent en appliquant une pression avec les doigts sur le bord médial supérieur de l'orbite. Au moyen

d'une aiguille de calibre 30, injecter la dose recommandée, divisée en cinq aliquotes égales : deux dans chaque muscle sourcilier et un dans le muscle pyramidal du nez (voir la [Figure 1](#)).

Rides canthales latérales :

L'injection doit être faite à un angle de 20 à 30 degrés par rapport à la peau et doit être superficielle. Il faut éviter d'injecter le produit dans les vaisseaux sanguins. Tous les points d'injection doivent être situés sur la partie externe du muscle orbiculaire, à une distance suffisante du rebord orbitaire (de 1 à 2 cm du rebord orbitaire externe), et être espacés de 1 cm comme l'indique la [Figure 1](#).

Les repères anatomiques sont plus faciles à localiser par observation et palpation lors d'un sourire forcé. Les injections dans les muscles grand et petit zygomatiques sont à éviter, car elles peuvent causer un affaissement latéral de la bouche et un sourire asymétrique.

5 SURDOSAGE

Des doses excessives de Dysport Aesthetic entraîneront vraisemblablement une faiblesse neuromusculaire s'accompagnant d'une variété de symptômes. Une aide respiratoire pourrait devenir nécessaire si 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.

En cas d'empoisonnement réel ou soupçonné à la toxine botulinique, veuillez communiquer avec vos services locaux de santé publique pour soumettre une demande d'antitoxine. Cependant, l'antitoxine ne permettra pas de remédier aux effets découlant de la toxine botulinique qui sont déjà présents lors de l'administration de l'antitoxine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (abobotulinumtoxinA) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Poudre stérile et lyophilisée pour reconstitution avec solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation); 300 unités par fiole	125 µg d'albumine sérique humaine et 2,5 mg de monohydrate de lactose

Dysport Aesthetic se présente en fioles stériles à usage unique de 300 unités pour reconstitution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation). Chaque fiole contient 300 unités d'abobotulinumtoxinA lyophilisée, 125 µg d'albumine sérique humaine et 2,5 mg de monohydrate de lactose.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

Généralités

Utiliser Dysport Aesthetic 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 Aesthetic. Ne pas dépasser les posologies et les fréquences d'administration recommandées de Dysport Aesthetic.

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

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Dysport Aesthetic à des patients atteints d'un trouble de la jonction neuromusculaire, qui présentent une faiblesse ou une atrophie excessives au niveau du muscle cible, qui accusent un temps de saignement prolongé, qui ont subi des modifications chirurgicales au visage ou qui présentent une asymétrie faciale prononcée, une inflammation aux points d'injection proposés, un ptosis, un dermatochalasis excessif, des cicatrices dermiques profondes ou une peau séborrhéique épaisse.

De très rares cas de faiblesse musculaire dans une région éloignée du point d'injection et d'autres effets indésirables graves (p. ex., une dysphagie à la suite d'une injection effectuée dans la région du cou) ont été signalés lors de l'administration de Dysport Aesthetic. Il faut être extrêmement prudent dans le traitement des patients qui ont des antécédents de troubles neurologiques, de dysphagie ou d'aspiration, et qui sont donc plus susceptibles de subir ces effets indésirables. Chez ces patients, le produit de toxine botulinique ne doit être administré que sous la supervision d'un spécialiste et uniquement si les avantages de ce traitement l'emportent sur les risques.

On doit conseiller aux patients ou à leurs soignants de consulter immédiatement un médecin si des troubles de déglutition, des troubles de la parole ou des troubles respiratoires se manifestent. L'intervalle entre les injections de Dysport Aesthetic devrait être d'au moins 3 mois. Il faut suivre les recommandations relatives à la posologie et à l'administration propres à l'indication.

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-Jacob est considéré comme étant infime. Aucun cas de transmission de maladies virales ou de maladie de Creutzfeldt Jacob n'a été imputé à l'albumine.

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude sur les animaux n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène et génotoxique de Dysport Aesthetic. (Voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE** pour obtenir de plus amples renseignements.)

Cardiovasculaire

Dans le cadre de l'étude 06-01, 79 sujets ont été évalués par électrocardiogramme pour détecter des changements dans l'intervalle QT liés au traitement. Aucune prolongation de l'intervalle QT/QTc n'a été observée à la suite de l'utilisation de Dysport Aesthetic pour le traitement des rides glabellaires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de Dysport Aesthetic peut entraîner une faiblesse musculaire locale ou des troubles visuels susceptibles d'altérer temporairement la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines. La prudence s'impose lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine potentiellement dangereuse.

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. Si une telle réaction survient, il faut cesser les injections (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration d'injections à des intervalles plus courts ou à des doses plus élevées peut accroître le risque de formation d'anticorps anti-toxine botulinique. Sur le plan clinique, la formation d'anticorps neutralisants pourrait réduire l'efficacité des traitements subséquents. Si le patient ne répond pas à Dysport Aesthetic après plus d'un traitement, envisager une analyse du sérum pour déceler la présence d'anticorps neutralisants.

Neurologique

La prudence est de mise lors de l'administration de Dysport Aesthetic 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 d'effets généraux cliniquement

significatifs, tels qu'une dysphagie grave et une insuffisance respiratoire.

Ophtalmologique

En raison de l'activité anticholinergique de la toxine botulinique, on doit user de prudence lorsque Dysport Aesthetic est administré à des sujets qui présentent un risque de glaucome à angle fermé, notamment ceux ayant des angles anatomiquement étroits. Des cas de sécheresse oculaire, d'œdème palpébral, de ptosis et de vision trouble ou double ont été signalés avec l'emploi de Dysport Aesthetic dans le traitement des rides glabellaires. Une réduction de la production de larmes et du clignement des yeux ainsi que des troubles cornéens peuvent survenir avec l'utilisation de toxines botuliniques, y compris Dysport Aesthetic.

Les risques de ptosis peuvent être atténués au moyen d'examens minutieux de la paupière supérieure afin de détecter une désinsertion ou une faiblesse du muscle releveur de la paupière (vrai ptosis), de repérer un ptosis des cils, et d'évaluer la gamme de projection de la paupière tout en abaissant manuellement la partie frontale pour évaluer la compensation.

L'utilisation de Dysport Aesthetic peut entraîner une faiblesse musculaire locale ou des troubles visuels susceptibles d'altérer temporairement la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Peau

La prudence est de mise lors de l'administration de Dysport Aesthetic à des patients qui présentent une inflammation aux points d'injection proposés, des cicatrices dermiques profondes ou une peau séborrhéique 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. Dysport Aesthetic 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 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'administration de Dysport Aesthetic n'est pas recommandée chez

l'enfant.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données cliniques portant sur les sujets de 65 ans et plus sont limitées.

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. De très rares cas de faiblesse musculaire dans une région éloignée du point d'injection et d'autres effets indésirables graves (p. ex., une dysphagie à la suite d'une injection effectuée dans la région du cou) ont été signalés lors de l'administration de Dysport Aesthetic.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Rides glabellaires

Dysport Aesthetic a fait l'objet de six études cliniques, soit une étude de phase II, trois études de phase III et deux études sur l'innocuité à long terme.

Les données sur les effets indésirables décrites ci-dessous sont basées sur l'exposition chez 2 341 sujets ayant reçu 5 360 traitements par Dysport Aesthetic ou par un placebo (Dysport Aesthetic : 4 880; placebo : 480). Certains sujets ont reçu jusqu'à sept traitements par Dysport Aesthetic. La population était composée de 263 hommes et de 2 078 femmes âgés de 19 à 80 ans. La plupart des sujets étaient de race blanche (79,8 %). Les sujets ont reçu des doses de 50 à 80 unités de Dysport Aesthetic, injectées par voie intramusculaire dans la région glabellaire.

Des effets indésirables, toutes causes confondues, ont été signalés chez 42 % des sujets traités par Dysport Aesthetic et 29 % des sujets traités par le placebo. Les effets indésirables apparus en cours de traitement ont, en général, été d'intensité légère ou modérée et la plupart ont été considérés comme étant non liés ou probablement non liés au traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été la rhinopharyngite, la céphalée, la douleur au point d'injection, l'infection des voies respiratoires supérieures et la sinusite. Le profil d'innocuité de DYSPOORT chez les sujets traités plus d'une fois a été le même que pour le traitement initial. Le [Tableau 3](#) présente les effets indésirables apparus en cours de traitement chez plus de 1 % des sujets, sans égard au lien de causalité. Les études cliniques sur des

doses répétées ont démontré l'innocuité de Dysport Aesthetic pour un nombre maximal de sept administrations.

Tableau 3 : Effets indésirables apparus en cours du traitement à une fréquence > 1 % dans la région glabellaire

Effets indésirables par terme privilégié	Dysport Aesthetic n = 2041 (%)*	Placebo n = 480 (%)*
Sujets ayant eu moins au moins un effet indésirable en cours du traitement	852 (42)	141 (29)
Affections oculaires		
Ptosis	33 (2)	1 (< 1)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Douleur au point d'injection	69 (3)	7 (1)
Ecchymose au point d'injection	34 (2)	7 (1)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	123 (6)	19 (4)
Infection des voies respiratoires supérieures	58 (3)	4 (< 1)
Sinusite	55 (3)	4 (< 1)
Grippe	31 (2)	3 (< 1)
Affections du système nerveux		
Céphalée	110 (5)	16 (3)

* Les sujets ayant reçu des injections de placebo et de Dysport Aesthetic sont comptés dans les deux colonnes.

La fréquence des effets indésirables oculaires dans le groupe Dysport Aesthetic a été faible et a diminué avec les traitements subséquents. La majorité des cas de ptosis de la paupière ont été légers ou modérés et se sont résolus après plusieurs semaines. L'incidence de ptosis de la paupière n'a pas augmenté pendant les études sur l'innocuité à long terme où le traitement a été répété plusieurs fois à des intervalles d'au moins 3 mois.

La fréquence des effets indésirables oculaires apparus en cours de traitement dans le groupe Dysport Aesthetic a été faible au cycle 1 (3 %), puis a diminué à 2 % aux cycles 2 et 3 et à 1 % aux cycles 4 et 5.

Des tests de détection d'anticorps contre Dysport Aesthetic ont été effectués sur 1 554 sujets ayant subi jusqu'à neuf cycles de traitement. Chez deux sujets (0,13 %), des anticorps liants ont été détectés au départ. Chez trois autres sujets, des anticorps liants ont été détectés après l'administration d'un traitement par Dysport Aesthetic. Aucun des sujets ne présentait d'anticorps neutralisants.

Rides canthales latérales

Une étude de détermination de la dose de phase II et une étude de phase III (comprenant une phase de prolongation en mode ouvert portant sur l'innocuité) ont été réalisées sur Dysport Aesthetic. La population était composée de 53 hommes et de 500 femmes âgés de 25 à 69 ans. Les sujets étaient majoritairement de race blanche (99 %). Dysport Aesthetic leur a été administré par voie intramusculaire, de la façon illustrée à la [Figure 1](#).

Au cours de la phase 2 de l'étude, les rides canthales latérales ont été traitées au niveau de chaque œil à raison de 15, 30 et 45 unités de Dysport Aesthetic (soit 5, 10 et 15 unités par site d'injection) chez 55, 54 et 55 sujets, respectivement, et 54 sujets ont reçu le placebo.

L'étude de phase III comprenait deux volets : Dans le cadre du volet A, 252 sujets ont reçu un traitement unique à la dose recommandée de 30 unités par œil (soit 10 unités par point d'injection) au niveau des rides canthales latérales et 83 sujets ont reçu le placebo; dans le cadre du volet B, (traitement actif uniquement), 315 sujets ont été admis à la phase de prolongation portant sur l'innocuité, au cours de laquelle ils ont reçu un traitement contre les rides canthales latérales en concomitance ou non avec un traitement contre les rides glabellaires sur une période allant jusqu'à 40 semaines. Au total, 271 sujets ont reçu 3 cycles de traitement actif contre les rides canthales latérales (30 unités par œil); 121 d'entre eux ont reçu 3 cycles de traitement concomitant contre les rides glabellaires (à la dose recommandée de 50 unités) jusqu'à concurrence de 110 unités par traitement.

Des effets indésirables de toute cause ont été observés chez 19 % des sujets traités par Dysport Aesthetic et 16,1 % des sujets recevant le placebo.

De façon générale, les effets indésirables survenus en cours de traitement ont été d'intensité légère ou modérée et la majorité n'étaient pas imputables ni vraisemblablement imputables au traitement. Les effets indésirables apparus en cours de traitement et considérés comme liés à celui-ci comprenaient l'œdème palpébral, la céphalée et les réactions au point d'injection (hématome, prurit et enflure).

Tableau 4 : Effets indésirables apparus en cours de traitement à une fréquence > 1 % dans le cadre des deux études après le premier cycle de traitement dans la région canthale latérale à la dose de 30 unités

Effets indésirables par terme privilégié	Dysport Aesthetic n = 306 (%)	Placebo n = 137 (%)
Affections oculaires		
Œdème palpébral	5 (1,6 %)	-
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Réactions au point d'injection (p. ex., hématome, prurit et enflure)	7 (2,4 %)	1 (0,7 %)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	5 (1,7 %)	3 (2,2 %)
Affections du système nerveux		

Céphalée	13 (4,3 %)	3 (2,2 %)
----------	------------	-----------

Dans le cadre du volet B de l'étude de phase III, le profil d'innocuité chez les sujets traités de nouveau par Dysport Aesthetic a été comparable à celui des sujets ayant reçu le traitement initial. Les effets indésirables apparus en cours de traitement signalés le plus fréquemment par plus de deux sujets ont été la céphalée (4,0 %), l'hématome au point d'injection (2,1 %) et l'œdème palpébral (1,8 %).

Les effets indésirables apparus en cours de traitement signalés moins fréquemment ont été la parésie faciale (0,9 %) et le ptosis (0,9 %). D'autres effets indésirables apparentés apparus en cours de traitement ont été signalés rarement, soit l'asthénopie (0,3 %), la photophobie (0,3 %), la vision trouble (0,6 %), l'érythème palpébral (0,3 %), l'augmentation du larmoiement (0,3 %) et l'hématome périorbitaire (0,7 %). La plupart des effets indésirables apparus en cours de traitement ont été d'intensité légère ou modérée.

Un test de dépistage d'anticorps dirigés contre l'abobotulinumtoxinA a été réalisé chez 332 sujets. Aucun d'entre eux n'a produit d'anticorps neutralisants après avoir reçu plusieurs traitements par Dysport Aesthetic pendant un an.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Un grand nombre de données ont été recueillies sur l'utilisation du produit dans le traitement des rides faciales du haut du visage depuis sa commercialisation. Les effets indésirables sont rapportés 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, non mentionnés ailleurs dans la monographie, ont été signalés après la commercialisation du produit sans distinction d'indications :

Tableau 5 : Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit sans distinction d'indications

Classification par système ou organe	Effet indésirable du médicament
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections oculaires	Diplopie, sécheresse oculaire
Affections gastro-intestinales	Dysphagie, nausées
Troubles généraux	Asthénie, malaise
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Investigations	Anticorps neutralisants
Affections du système nerveux	Amyotrophie, sensation de brûlure, étourdissements, dysarthrie, hypoesthésie
Affections du rein et des voies urinaires	Incontinence urinaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie, dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème, tissus de granulation excessifs, urticaire

La formation d'anticorps anti-toxine botulinique a été observée chez des patients recevant Dysport Aesthetic. Sur le plan clinique, une diminution marquée de la réponse au traitement

et/ou la nécessité d'administrer une dose toujours plus élevée pourrait indiquer la présence d'anticorps neutralisants (voir **7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire**).

Des effets indésirables résultant de la distribution des effets de la toxine dans des régions éloignées du point d'injection ont été très rarement signalés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction spécifique n'a été rapportée.

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur Dysport Aesthetic.

Les patients qui reçoivent un traitement concomitant par une toxine botulinique et un aminoside ou d'autres agents qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire (p. ex., des agents semblables au curare) devraient être suivis de près puisque l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé. L'utilisation de médicaments anticholinergiques après l'administration de Dysport Aesthetic pourrait potentialiser certains effets anticholinergiques généraux, 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.

La faiblesse excessive peut aussi être exacerbée par l'administration d'un myorelaxant avant ou après l'injection de Dysport Aesthetic.

9.2 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antibiotiques aminosides ou autres médicaments qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire (p. ex., agents semblables au curare, lincosamides, polymyxines et anticholinestérase)	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 Dysport Aesthetic en association avec des aminosides ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.

Différents sérotypes de neurotoxine botulinique	T	Inconnu	Les effets de l'administration de différents sérotypes de neurotoxine botulinique au même moment ou à plusieurs mois d'intervalle ne sont pas connus. 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

9.3 Interactions médicament-aliment

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

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Dysport Aesthetic 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 spécifiques 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 Aesthetic 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 Aesthetic ne devrait pas être présent dans le sang périphérique à une concentration mesurable après l'injection par voie intramusculaire du médicament aux doses recommandées. Les technologies analytiques actuelles ne permettent pas de détecter Dysport Aesthetic dans le sang périphérique après l'injection du médicament par voie intramusculaire aux doses recommandées.

Durée de l'effet

Les effets cliniques de Dysport Aesthetic peuvent durer jusqu'à 4 mois. Dysport Aesthetic ne devrait pas être administré plus fréquemment qu'aux 3 mois. Lors d'un nouveau traitement, Dysport Aesthetic devrait être reconstitué et injecté au moyen des mêmes techniques que celles utilisées lors du traitement initial.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

Administrer Dysport Aesthetic dans les 24 heures suivant sa reconstitution. Pendant cette période, la solution reconstituée de Dysport Aesthetic 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 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme dans le cas de tous les autres déchets médicaux, on doit jeter avec précaution toutes les fioles, y compris celles qui sont périmées, ainsi que toute portion de produit inutilisée et tout le matériel employé avec Dysport Aesthetic.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : abobotulinumtoxinA

Nom chimique : toxine botulinique de type A

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'abobotulinumtoxinA est produite sous forme d'une seule chaîne polypeptidique de 150 kDa composée de 1 296 résidus d'acides aminés (1 295 après le clivage de la méthionine N-terminale). 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.

Formule de structure : L'abobotulinumtoxinA, l'ingrédient actif de Dysport Aesthetic, 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 Dysport Aesthetic par rapport à une substance de référence. L'essai et la substance de référence sont propres à Dysport Aesthetic. Une unité de Dysport Aesthetic 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 Dysport Aesthetic 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 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Rides glabellaires

Deux études cliniques de phase III, à double insu et avec répartition aléatoire, contrôlées par placebo (étude 719 et étude 085) ont évalué l'efficacité de Dysport Aesthetic pour réduire l'apparence des rides glabellaires moyennement ou très prononcées ([Tableau 7](#)).

L'investigateur ou des évaluateurs non informés du traitement administré ont jugé de l'efficacité en utilisant une échelle validée de quatre points (rides absentes, légères, moyennement prononcées, très prononcées). Les sujets ont évalué l'efficacité au moyen d'une échelle statique similaire de quatre points. Ces deux études ont été menées chez des adultes (âgés

de 19 à 75 ans) en bonne santé de différentes origines ethniques ayant des rides glabellaires au moins modérément prononcées lors du froncement maximal des sourcils. Les sujets étaient exclus s'ils avaient un ptosis marqué, des cicatrices dermiques profondes ou une faible capacité d'atténuation des rides glabellaires, même par un étirement manuel de la peau. Les sujets de ces études ont reçu Dysport Aesthetic (n = 172) ou un placebo (n = 117). La dose totale a été administrée en aliquotes égales à des points d'injection bien précis (voir [Figure 1](#)).

Pour chacune des études de phase III, la réussite du traitement a été définie par des rides glabellaires (moyennement ou très prononcées au départ) absentes ou légères après le traitement lors du froncement maximal des sourcils.

Après avoir terminé les études avec répartition aléatoire, les sujets pouvaient participer à une étude ouverte de 3 ans visant à évaluer l'innocuité de traitements multiples.

Tableau 7 : Résumé des données démographiques des participants aux essais cliniques sur les rides glabellaires

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
719	Étude multicentrique de phase III menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Dysport Aesthetic 50 unités administrées en cinq aliquotes de 10 unités/0,05 mL; dose unique (voir Figure 1) Placebo 180 jours	158 sujets	43 ans	135 femmes 23 hommes
085	Étude multicentrique de phase III menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Dysport Aesthetic 50 unités administrées en cinq aliquotes de 10 unités/0,05 mL; doses multiples (voir Figure 1) Placebo	311 sujets dans le 1 ^{er} cycle de traitement; 142 sujets répartis aléatoirement dans le dernier cycle de traitement	47 ans	269 femmes 42 hommes

Étude 719

L'étude 719, qui portait sur l'administration d'une dose unique, était une étude multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo durant laquelle 158 sujets n'ayant jamais été traités ont reçu un placebo ou Dysport Aesthetic à raison de 50 unités administrées en cinq aliquotes de 10 unités/0,05 mL (voir la [Figure 1](#)).

Les sujets ont été suivis pendant 180 jours. La moyenne d'âge était de 43 ans; les sujets étaient pour la plupart des femmes (85 %), principalement d'origine caucasienne (49 %) ou hispanique (47 %).

Étude 085

L'étude 085 était une étude multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité de doses répétées. L'étude a commencé par un ou deux cycles de traitement en mode ouvert. Après les traitements en mode ouvert, les sujets ont été affectés au hasard au traitement par le placebo ou par 50 unités de Dysport Aesthetic. Les sujets ayant reçu Dysport Aesthetic au cycle précédent ont été invités à participer au cycle final de traitement, et ont été affectés de façon aléatoire au placebo ou à 50 unités de Dysport Aesthetic. Les sujets pouvaient recevoir au plus quatre traitements au cours de l'étude.

Pour cette étude, 311 sujets ont été inscrits au premier cycle de traitement et 142 sujets ont été soumis à la répartition aléatoire pour le cycle final de traitement. Les sujets ont reçu soit un placebo, soit 50 unités de Dysport Aesthetic^{MC} administrées en cinq aliquotes de 10 unités/0,05 mL (voir la [Figure 1](#)). Dans l'ensemble, la moyenne d'âge était de 47 ans et les sujets étaient pour la plupart des femmes (86 %), surtout de race blanche (80 %). Le critère d'efficacité principal a été évalué au cycle final de traitement.

Rides canthales latérales

Une étude clinique de phase III à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par placebo ([étude RD.03.SRE.40131](#)) a permis d'évaluer l'efficacité de Dysport Aesthetic dans le cadre d'un traitement visant à procurer une réduction temporaire de l'apparence des rides canthales latérales moyennement ou très prononcées lors d'un sourire forcé. L'investigateur a évalué l'efficacité du produit sur une échelle validée de quatre points (rides absentes, légères, moyennement prononcées, très prononcées), tandis que la satisfaction des sujets à l'égard de l'apparence de leurs rides canthales latérales a été évaluée en tant que critère secondaire sur une échelle de quatre niveaux (très satisfait, satisfait, insatisfait, très insatisfait). La réussite du traitement a été définie par la proportion de répondants chez qui les rides canthales latérales étaient absentes ou légères lors d'un sourire forcé à la semaine 4. La durée de l'effet du produit comparativement au placebo a été évaluée jusqu'à la semaine 16.

Au total, 335 sujets ont été répartis de façon aléatoire suivant un rapport de 3:1 pour recevoir l'abobotulinumtoxinA (252 sujets) à la dose recommandée de 30 unités par côté ou le placebo (83 sujets) (volet A). Dans un sous-groupe de 241 sujets, les rides canthales étaient moyennement ou très prononcées au repos avant le traitement. Douze semaines après l'administration, 315 de ces sujets ont participé à la phase de prolongation en mode ouvert portant sur l'innocuité, au cours de laquelle ils pouvaient recevoir un traitement contre les rides canthales latérales en concomitance avec un traitement contre les rides glabellaires sur une période allant jusqu'à 40 semaines (volet B).

14.2 Résultats de l'étude

Études liées aux rides glabellaires

Étude 719

Au cours de l'étude 719, la réduction de l'intensité des rides glabellaires lors du froncement maximal des sourcils le jour 30 a été plus grande dans le groupe Dysport Aesthetic que dans le groupe placebo, selon les évaluations des investigateurs et des sujets (voir le [Tableau 9](#)).

Chez une majorité de sujets traités par Dysport Aesthetic (56,3 %), le score composite a été

amélioré d'un grade de 2 ou plus (réduction du score d'intensité des rides glabellaires d'au moins 2 grades, d'après l'évaluation de l'évaluateur ne connaissant pas le traitement ou l'investigateur et du sujet), lors du froncement maximal des sourcils, le jour 30. Un début d'effet a été signalé en l'espace de seulement 24 heures; le délai médian de réponse au traitement a été de 3 jours.

Tableau 9 : Étude 719 – Réussite du traitement des rides glabellaires lors du froncement maximal des sourcils, d'après l'évaluation des investigateurs et des sujets (à l'aide d'une échelle de quatre points) après l'administration d'une dose de 50 unités (pourcentage et nombre de répondants/nombre de sujets évalués)

Jour	Investigateurs		Sujets	
	Dysport Aesthetic	Placebo	Dysport Aesthetic	Placebo
14	94,1 %* 95/101	19,6 % 9/46	81,0 %* 81/100	10,9 % 5/46
30	89,3 %* 92/103	3,9 % 2/51	75,7 %* 78/103	9,8 % 5/51
60	66,3 %* 67/101	2,0 % 1/50	62,4 %* 63/101	6,0 % 3/50
90	46,4 %* 45/97	6,4 % 3/47	39,2 %* 38/97	6,4 % 3/47
120	24,2 %† 24/99	4,1 % 2/49	20,2 %‡ 20/99	6,1 % 3/49
150	9,5 % 9/95	2,2 % 1/45	8,3 % 8/96	4,4 % 2/45
180	6,3 % 6/96	0 % 0/46	7,3 % 7/96	8,7 % 4/46

* $p < 0,001$; † $p = 0,002$; ‡ $p = 0,027$

Étude 085

Le critère d'efficacité principal a été évalué au cycle final de traitement. Après le dernier traitement répété par Dysport Aesthetic, la réduction de l'intensité des rides glabellaires au froncement maximal des sourcils le jour 30, d'après l'évaluation des investigateurs et des sujets, a été statistiquement plus grande dans le groupe Dysport Aesthetic que dans le groupe placebo ($p < 0,001$) (voir le [Tableau 10](#)).

Chez une majorité de sujets traités par Dysport Aesthetic (52,1 %), le score composite a été amélioré d'un grade de 2 ou plus, lors du froncement maximal des sourcils, le jour 30. Un début d'effet a été signalé en l'espace de seulement 24 heures; le délai médian de réponse au traitement a été de 3 jours.

La proportion de répondants au cycle final de traitement a été semblable à celle observée à tous les cycles précédents. Rien n'indique que la réponse a été réduite ni que les effets indésirables ont été plus nombreux avec les expositions répétées.

Tableau 10 : Étude 085 – Proportion de réponders, le jour 30, d'après la réussite du traitement des rides glabellaires au froncement maximal des sourcils évaluée par les investigateurs et les sujets (à l'aide d'une échelle de quatre points) pour le cycle final de traitement (pourcentage et nombre de réponders/nombre de sujets évalués)

	Dysport Aesthetic	Placebo
Investigateur	84,5 %*	4,2 %
	60/71	3/71
Sujet	78,9 %*	1,4 %
	56/71	1/71

* $p < 0,001$

Étude liée aux rides canthales latérales

Étude RD.03.SRE.40131

Au cours de la semaine 4 de l'étude RD.03.SRE.40131, les injections de Dysport Aesthetic ont réduit de façon significative l'intensité des rides canthales latérales comparativement au placebo ($p \leq 0,001$) lors d'un sourire forcé (Tableau 11). La proportion de réponders à la semaine 4, selon l'évaluation de l'investigateur, a été de 47,2 % sous Dysport Aesthetic comparativement à 7,2 % sous placebo.

À la semaine 4, 65,5 % des sujets du groupe Dysport Aesthetic et 16,9 % des sujets du groupe placebo étaient satisfaits ou très satisfaits de l'apparence de leurs rides canthales latérales. Parmi eux, la proportion de sujets très satisfaits a atteint 17,5 % sous Dysport Aesthetic et 1,2 % sous placebo.

À la semaine 8, la proportion de réponders selon l'évaluation de l'investigateur s'est établie à 37,7 % sous Dysport Aesthetic comparativement à 4,8 % sous placebo. À la semaine 12, la proportion de réponders a été de 11,5 % sous Dysport Aesthetic comparativement à 0 % sous placebo.

Dans le cadre du volet A de l'étude, il a été démontré que Dysport Aesthetic avait réduit, lors d'un sourire forcé, l'intensité des rides canthales latérales sur une période allant jusqu'à 12 semaines, temps d'évaluation où les sujets pouvaient recevoir de nouveau le traitement et passaient au volet B de l'étude. Le temps médian écoulé avant de recevoir de nouveau le traitement par Dysport Aesthetic aux cycles 2 à 5 se situait dans un intervalle de 12 à 15 semaines.

Tableau 11 : Proportion de réponders, à la semaine 4, d'après la réussite du traitement des rides canthales lors d'un sourire forcé évaluée par l'investigateur (à l'aide d'une échelle de quatre points) (pourcentage et nombre de réponders/nombre de sujets évalués)

	Dysport Aesthetic	Placebo
Investigateur	47,2 %	7,2 %
	119/252	6/83

Différence par rapport au placebo	40 %
Valeur p (test de Mantel-Haenszel)	$p < 0,001$
Intervalle de confiance à 95 %	31,7 %, 48,3 %

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 Aesthetic.

Génotoxicité : Dysport Aesthetic n'a fait l'objet d'aucune étude de génotoxicité.

Toxicologie pour 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). Le traitement n'a eu aucun effet 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.

Toxicologie pour la fertilité et la reproduction : Dysport Aesthetic 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 unités pour les mâles et 16 unités 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 indésirable observé (NOAEL) pour la fertilité et la performance de reproduction générale a été de 8 unités par semaine pour les femelles et de 5 unités par semaine pour les mâles.

Effets tératogènes : Dysport Aesthetic n'a pas eu d'effets tératogènes au moment de son évaluation sur les rats et les lapins. Pour ce qui est des rats, Dysport Aesthetic a été administré à des doses quotidiennes de 0,5, 1,5 et 5 unités durant les jours 6 à 17 de la gestation. Des groupes additionnels d'animaux ont reçu des doses intermittentes de 10 unités aux jours 6 et 12 de la gestation. Une légère augmentation de résorption fœtale a été observée à des doses quotidiennes élevées de 5 unités et à des doses intermittentes de 10 unités. Pour ce qui est des lapines, Dysport Aesthetic 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 unités aux jours 6 et 13 de gestation. Tous les animaux traités quotidiennement avec 20 unités sont décédés ou ont été sacrifiés compte tenu de leur condition moribonde, certains ayant avorté. Les données de la section C ont révélé des taux comparables de pertes pré- et post-implantation dans les groupes de survivants. La survie

foétale 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). Le traitement n'a eu aucun effet 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 Aesthetic a été évalué dans le cadre d'études à dose unique et à doses répétées menées sur des rats. Dans l'étude à dose unique, une dose (2 ou 6 unités) de Dysport Aesthetic a été administrée par injection intramusculaire dans le muscle fessier gauche. 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 générale 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 unités et de 2 unités, respectivement. Cela a été confirmé par examen histologique 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 niveaux normaux pour les 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, des doses de 1, 4 et 12 unités de Dysport Aesthetic ont été administrées par injection, à intervalles de 4 semaines, pour un total de 6 injections. Un quatrième groupe d'animaux mâles et femelles ayant reçu 5 injections de 12 unités/adm. ont été soumis à une période de récupération de 1 mois. Deux groupes de contrôle ont reçu le placebo selon les mêmes modalités. Il n'y a eu aucune indication de toxicité générale, quelle que soit la dose administrée, et aucun signe d'irritation locale au point d'injection. La réduction de la taille du muscle était évidente après la première injection d'une dose de 4 et de 12 unités, mais généralement non évidente jusqu'à la cinquième injection dans le cas des doses de 1 unité. Comme prévu, l'examen histologique a révélé une atrophie des fibres musculaires, accompagnée d'une infiltration graisseuse focale faible à modérée et une fibrose interstitielle focale légère à minime après l'administration de doses de 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 2 semaines suivant chaque dose; aucun signe de récupération du muscle n'a été observé chez les rats traités par 12 unités qui ont été tués 1 mois après la cinquième injection.

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 aucun signe d'effets locaux au point d'injection dans l'une ou l'autre des études de toxicité et de reproduction décrites ci-dessus.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrDYSPORT AESTHETIC^{MD} **(abobotulinumtoxinA) pour injection**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Dysport Aesthetic** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Dysport Aesthetic**.

Mises en garde et précautions importantes

- **DIFFUSION À DISTANCE DES EFFETS DE LA TOXINE** : Les effets de Dysport Aesthetic et de tous les produits contenant une toxine botulinique peuvent se diffuser à partir du point d'injection et causer des symptômes. Certains symptômes, comme une difficulté à avaler et une difficulté à respirer, peuvent constituer un danger de mort. Des décès ont d'ailleurs été signalés. Les symptômes peuvent survenir dans les heures ou les semaines après l'injection. Le risque de symptômes est plus élevé chez les enfants traités pour des contractions musculaires dans les bras ou les jambes. Des symptômes peuvent aussi apparaître chez les adultes, en particulier chez ceux présentant certaines affections, comme des troubles musculaires. 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.
- Les unités posologiques de Dysport Aesthetic ne correspondent PAS à celles d'autres produits botuliniques. La dose de Dysport Aesthetic déterminée par votre professionnel de la santé est unique à la préparation d'Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc. de Dysport Aesthetic. Les unités posologiques utilisées pour les produits contenant une toxine botulinique ne sont PAS interchangeables.
- Dysport Aesthetic doit être administré uniquement par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans ce traitement et dans l'utilisation de Dysport Aesthetic.
- Il faut respecter les posologies et les fréquences d'administration recommandées pour Dysport Aesthetic.

Pourquoi Dysport Aesthetic est-il utilisé?

- Dysport Aesthetic est indiqué pour la réduction temporaire de l'apparence des rides entre les sourcils (rides glabellaires) et des pattes-d'oie (rides canthales latérales) moyennement ou très prononcées chez les adultes de moins de 65 ans.

Comment Dysport Aesthetic agit-il?

Dysport Aesthetic est un médicament qui réduit temporairement le mouvement de certains muscles faciaux qui causent des rides dans le haut du visage. Les résultats sont visibles après seulement 24 heures chez certains patients, le délai médian avant leur apparition étant de 3 jours.

Quels sont les ingrédients de Dysport Aesthetic?

Ingrédient médicinal : abobotulinumtoxinA

Ingrédients non médicinaux : albumine sérique humaine et monohydrate de lactose

Dysport Aesthetic est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Dysport Aesthetic est offert en fioles à usage unique stériles de 300 unités.

Ne prenez pas Dysport Aesthetic si :

- 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 prendre Dysport Aesthetic, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes atteint de myasthénie grave, du syndrome de Lambert-Eaton, de la sclérose latérale ou amyotrophique ou de tout autre trouble musculaire;
- vous avez reçu tout autre produit à base de toxine botulinique au cours des quatre derniers mois;
- vous souffrez d'un trouble oculaire, quel qu'il soit, y compris l'abaissement des paupières et la sécheresse des yeux;
- vous avez des problèmes de saignement;
- vous êtes allergique ou sensible à tout produit de toxine botulinique;
- vous avez une infection dans un des points d'injection prévus;
- vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale;
- vous prenez ou vous prendrez probablement des antibiotiques, en particulier des aminosides;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant le traitement;
- vous allaitez – on ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain;
- vous éprouvez déjà de la difficulté à avaler ou à respirer.

Autres mises en garde à connaître :

Dysport Aesthetic doit être utilisé par voie intramusculaire seulement.

Dysport Aesthetic doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation de **Dysport Aesthetic**.

Toute injection de **Dysport Aesthetic** 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 injection. Il arrive très rarement que des patients recevant les doses recommandées présentent une faiblesse musculaire excessive.

Dysport Aesthetic Une perte de tonus, une faiblesse musculaire générale, une vision trouble ou l'abaissement des paupières peuvent survenir dans les heures ou les semaines suivant l'injection de **Dysport Aesthetic**. Le cas échéant, abstenez-vous de conduire un véhicule, de faire fonctionner une machine ou de pratiquer d'autres activités dangereuses.

Consultez immédiatement un médecin si des troubles de déglutition, des troubles de la parole ou des troubles respiratoires se manifestent.

Aviser votre médecin si vous éprouvez des difficultés à avaler des aliments pendant un traitement par **Dysport Aesthetic**, 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 toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Dysport Aesthetic :

- L'effet de **Dysport Aesthetic** peut être amplifié par les aminosides (une famille d'antibiotiques comprenant, par exemple, la streptomycine, la tobramycine, la néomycine, la gentamicine, la kanamycine ou l'amikacine), la spectinomycine, les polymyxines, les tétracyclines, la lincomycine, un relaxant musculaire ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.

Comment prendre Dysport Aesthetic :

Dose habituelle :

Dysport Aesthetic peut être utilisé uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation de la toxine botulinique.

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

Surdosage :

Le surdosage de **Dysport Aesthetic** est un terme relatif qui peut refléter un effet esthétique non désiré. 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, de la difficulté à avaler et à parler, et une pneumonie.

Si vous ressentez des symptômes de surdosage, obtenez des soins médicaux d'urgence ou demandez à l'un de vos proches de faire les démarches nécessaires, et veillez 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 que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Dysport Aesthetic**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Dysport Aesthetic?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **Dysport Aesthetic**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus souvent signalés ($\geq 3\%$) ont été les suivants :

- Céphalée
- Douleur au point d'injection
- Infection des voies respiratoires supérieures ou infection des sinus

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés avec **Dysport Aesthetic** :

- Abaissement des paupières (ptosis)
- Œdème palpébral
- Réactions au point d'injection (p. ex., ecchymose, démangeaisons, enflure)
- Paralysie faciale temporaire près du point d'injection
- Vision trouble ou double
- Sécheresse des yeux

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

DYSPOORT doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Une fois

reconstitué, il peut être réfrigéré entre 2 et 8 °C pendant 24 heures au maximum. Ne pas congeler après la reconstitution.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Dysport Aesthetic :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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 (<http://www.DysportCanada.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-467-2081.

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

DYSPOORT AESTHETIC est une marque de commerce d'IPSEN BIOPHARM LTD.

Dernière révision : 5 septembre 2023