

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrDYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>**

abobotulinumtoxinA pour injection, Ph. Eur.

sous forme de poudre stérile et lyophilisée pour reconstitution pour injection

300 unités par fiole

Agent bloquant la transmission neuromusculaire

Fabriqué par : Ipsen Biopharm Limited  
Wrexham, LL13 9UF, UK  
<http://www.ipsen.com/fr>

Distribué par : Galderma Canada Inc.  
55, Commerce Valley Drive West  
Thornhill, ON L3T 7V9

Numéros de contrôle de la présentation : 219571

Date d'approbation : 24 octobre 2018

© 2018 Ipsen Biopharmaceuticals. Tous droits réservés.  
DYSPORT AESTHETIC est une marque de commerce d'IPSEN BIOPHARM LTD.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	21
TOXICOLOGIE .....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>24</b>

## DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>

### abobotulinumtoxinA pour injection

#### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

##### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intramusculaire	Poudre stérile et lyophilisée pour reconstitution; 300 unités par fiole	Albumine sérique humaine <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

##### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> (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.

##### Gériatrie (65 ans ou plus) :

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

##### Pédiatrie (moins de 18 ans) :

L'administration de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

##### CONTRE-INDICATIONS

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie de produit;
- qui présentent une infection aux points d'injection proposés;
- qui ont une allergie connue à la protéine du lait de vache.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- **DIFFUSION À DISTANCE DE L'EFFET DE LA TOXINE** : Les effets de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 de l'abobotulinumtoxinA. Par conséquent, les « unités » servant à décrire l'activité de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation du matériel nécessaire.

### Généralités

Utiliser DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>. Ne pas dépasser les posologies et les fréquences d'administration recommandées de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>.

L'utilisation sûre et efficace de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup> 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 également considéré comme étant infime. Aucun cas de transmission de maladies virales ou de maladie de Creutzfeldt Jacob n'a été imputé à l'albumine.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude sur les animaux n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène et génotoxique de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>. (Voir TOXICOLOGIE 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<sup>MC</sup> pour le traitement des rides glabellaires.

### **Système immunitaire**

Des tests de détection d'anticorps contre DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> ont été effectués. Aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants (voir EFFETS INDÉSIRABLES). 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.

### **Troubles neurologiques**

La prudence est de mise lors de l'administration de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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**

On doit user de prudence lorsque DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> est administré à des sujets atteints de troubles oculaires, notamment de sécheresse oculaire et d'œdème palpébral.

Les risques de ptosis peuvent être atténués au moyen d'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.

L'utilisation de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> à des patients qui présentent une inflammation aux points d'injection proposés, des cicatrices dermiques profondes ou une peau séborrhéique épaisse.

### **Populations particulières**

**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<sup>MC</sup> 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.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. L'excrétion de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> dans le lait humain n'a pas été étudiée chez les animaux. Le recours à DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> pendant l'allaitement est déconseillé.

**Pédiatrie (moins de 18 ans) :** L'administration de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> n'est pas recommandée chez l'enfant.

**Gériatrie (plus de 65 ans) :** Les données cliniques portant sur les sujets de 65 ans et plus sont limitées.

### **Surveillance et essais 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 DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

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<sup>MC</sup>.

### **Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés lors d'études cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique 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 d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

#### *Rides glabellaires*

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> ou par un placebo (DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> : 4 880; placebo : 480). Certains sujets ont reçu jusqu'à sept traitements par DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup>, 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<sup>MC</sup> 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 DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> chez les sujets traités plus d'une fois a été le même que pour le traitement initial. Le Tableau 1 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<sup>MC</sup> pour un nombre maximal de sept administrations.

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

Effets indésirables par terme privilégié	DYSPO <span style="font-size: small;">RT</span> AESTHETIC <sup>MC</sup> n = 2041 (%)*	Placebo n = 480 (%)*
Sujets ayant eu moins au moins un effet indésirable en cours du traitement	852 (42)	141 (29)
<b>Affections oculaires</b>		
Ptosis	33 (2)	1 (< 1)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Douleur au point d'injection	69 (3)	7 (1)
Ecchymose au point d'injection	34 (2)	7 (1)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	123 (6)	19 (4)
Infection des voies respiratoires supérieures	58 (3)	4 (< 1)
Sinusite	55 (3)	4 (< 1)
Grippe	31 (2)	3 (< 1)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalée	110 (5)	16 (3)

\* Les sujets ayant reçu des injections de placebo et de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> sont comptés dans les deux colonnes.

La fréquence des effets indésirables oculaires dans le groupe DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> (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<sup>MC</sup> 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 2 : 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**

	<b>DYSPO<span style="font-variant: small-caps;">RT</span> AESTHETIC<sup>MC</sup></b> N = 306 (%)	<b>Placebo</b> N = 137 (%)
<b>Affections oculaires</b>		
Œdème palpébral	5 (1,6 %)	-
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Réactions au point d'injection (p. ex., hématome, prurit et enflure)	7 (2,4 %)	1 (0,7 %)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	5 (1,7 %)	3 (2,2 %)
<b>Affections du système nerveux</b>		
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<sup>MC</sup> 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 DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> pendant un an.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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 3 : Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit sans distinction d'indications**

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

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.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune interaction spécifique n'a été rapportée.

## **Aperçu**

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>.

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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>.

## **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 4 : Interactions médicament-médicament possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Remarque clinique</b>
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 DYSPO <span style="font-variant: small-caps;">RT</span> AESTHETIC <sup>MC</sup> 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

## **Interactions médicament-aliment**

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

## **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- **Utilisation par voie intramusculaire seulement**
- **Les unités d'activité de DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> sont propres à la préparation et à la méthode de dosage utilisées. Elles ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique; ainsi, les unités d'activité biologique de DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> devrait être d'au moins 3 mois.**

### **Posologie 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).

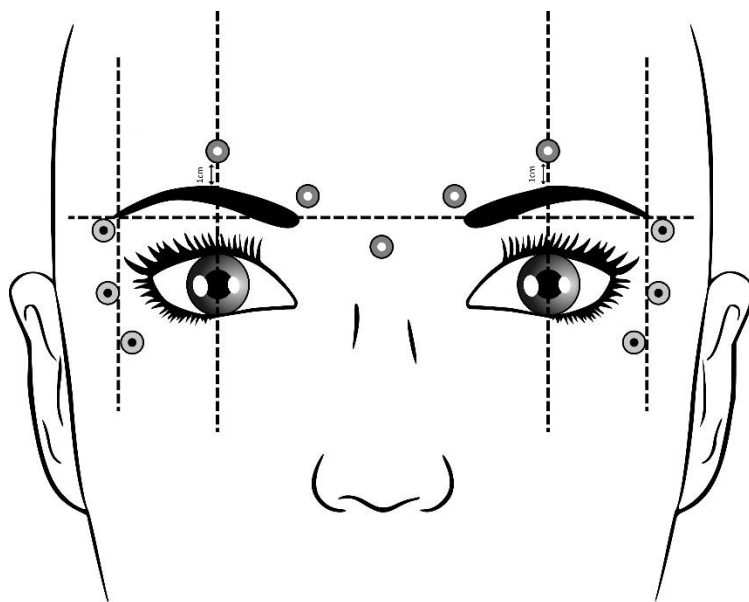
Les effets cliniques de DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> peuvent durer jusqu'à 4 mois. Les études cliniques sur des doses répétées ont démontré l'efficacité continue avec au plus quatre injections.

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

DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> ne doit pas être administré plus souvent qu'une fois tous les 3 mois.

### **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<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>, 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.

### **Reconstitution :**

#### **Produits pour administration parentérale :**

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> est offert en fioles à usage unique.

Chaque fiole de 300 unités de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> doit, avant l'injection, être reconstituée avec 1,5 ou 2,5 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 ou de 12 unités par 0,1 mL, respectivement (voir le Tableau 5).

**Tableau 5 : Volumes de reconstitution recommandés**

Concentration cible (unités/0,1 mL)	Volume de diluant
12,0	2,5 mL
20,0	1,5 mL

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<sup>MC</sup>. 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<sup>MC</sup> doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule.

Prélevez DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 30.

Une fois reconstitué, DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>. Jeter la fiole et l'aiguille conformément aux règlements locaux en vigueur.

## **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Des doses excessives de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

## **Pharmacodynamique**

Le principal effet pharmacodynamique de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

## **Pharmacocinétique**

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> dans le sang périphérique après l'injection du médicament par voie intramusculaire aux doses recommandées.

## **Durée des effets**

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière.

Administrer DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> dans les 24 heures suivant sa reconstitution. Pendant cette période, la solution reconstituée de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

## **DIRECTIVES 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<sup>MC</sup>.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.



## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Substance pharmaceutique : abobotulinumtoxinA

Formule développée : L'abobotulinumtoxinA, l'ingrédient actif de DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup>, 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.

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 Nterminal). 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.

Un essai réalisé sur des cellules permet de déterminer la puissance de DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> par rapport à une substance de référence. L'essai et la substance de référence sont propres à DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup>. Une unité de DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> correspond à la dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) 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 AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

## ESSAIS CLINIQUES

### *Rides glabellaires*

Deux études cliniques de phase III, à double insu et avec répartition aléatoire, contrôlées par placebo ont évalué l'efficacité de DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> pour réduire l'apparence des rides glabellaires moyennement ou très prononcées. 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 DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> (n = 172) ou un placebo (n = 117). La dose totale a été administrée en aliquotes égales à des points d'injection bien précis (voir la 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.

### *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 DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 %), surtout de race blanche (49 %) ou d'origine hispanique (47 %).

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 DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> que dans le groupe placebo, selon les évaluations des investigateurs et des sujets (voir le Tableau 6).

Chez une majorité de sujets traités par DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> (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 6 : 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 réponders/nombre de sujets évalués)**

Jour	Investigateurs		Sujets	
	DYSPO RT AESTHETIC <sup>MC</sup>	Placebo	DYSPO RT AESTHETIC <sup>MC</sup>	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 % <sup>†</sup> 24/99	4,1 % 2/49	20,2 % <sup>‡</sup> 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

\*  $p < 0,001$ ; <sup>†</sup>  $p = 0,002$ ; <sup>‡</sup>  $p = 0,027$

### 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 DYSPO RT AESTHETIC<sup>MC</sup>. Les sujets ayant reçu DYSPO RT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 DYSPO RT AESTHETIC<sup>MC</sup>. 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 DYSPO RT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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. Après le dernier traitement répété par DYSPO RT AESTHETIC<sup>MC</sup>, 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 DYSPO RT AESTHETIC<sup>MC</sup> que dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ) (voir le Tableau 7).

Chez une majorité de sujets traités par DYSPO RT AESTHETIC<sup>MC</sup> (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.

**Tableau 7 : Étude 085 – Proportion de répondeurs, 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 répondeurs/nombre de sujets évalués)**

	DYSPO <span style="font-size: small;">RT</span> AESTHETIC <sup>MC</sup>	Placebo
<b>Investigateur</b>	84,5 %* 60/71	4,2 % 3/71
<b>Sujet</b>	78,9 %* 56/71	1,4 % 1/71

\*  $p < 0,001$

La proportion de répondeurs 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.

### ***Rides canthales latérales***

Une étude clinique de phase III à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par placebo a permis d’évaluer l’efficacité de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 répondeurs 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).

Au cours de la semaine 4, les injections de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> ont réduit de façon significative l’intensité des rides canthales latérales comparativement au placebo ( $p \leq 0,001$ ) lors d’un sourire forcé (Tableau 8). La proportion de répondeurs à la semaine 4, selon l’évaluation de l’investigateur, a été de 47,2 % sous DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> comparativement à 7,2 % sous placebo.

**Tableau 8 : Proportion de répondants, 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 répondants/nombre de sujets évalués)**

	DYSPO <span>RT</span> AESTHETIC <sup>MC</sup>	Placebo
<b>Investigateur</b>	47,2 % 119/252	7,2 % 6/83
<b>Différence par rapport au placebo</b>	40 %	
<b>Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenszel)</b>	$p < 0,001$	
<b>Intervalle de confiance à 95 %</b>	31,7 %, 48,3 %	

À la semaine 4, 65,5 % des sujets du groupe DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> et 1,2 % sous placebo.

À la semaine 8, la proportion de répondants selon l'évaluation de l'investigateur s'est établie à 37,7 % sous DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> comparativement à 4,8 % sous placebo. À la semaine 12, la proportion de répondants a été de 11,5 % sous DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> comparativement à 0 % sous placebo.

Dans le cadre du volet A de l'étude, il a été démontré que DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> aux cycles 2 à 5 se situait dans un intervalle de 12 à 15 semaines.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

## TOXICOLOGIE

### *Carcinogénicité*

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup>.

### *Mutagénicité*

DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> n'a fait l'objet d'aucune étude de génotoxicité.

### *Toxicité pour la fertilité et la reproduction*

DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> 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*

DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> n'a pas eu d'effets tératogènes au moment de son évaluation sur les rats et les lapins. Pour ce qui est des rates, DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> 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, DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 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). 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*

DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 DYSPORE AESTHETIC<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup> 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.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **Pr**DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> (abobotulinumtoxinA) pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée suite à l'homologation de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> pour la vente au Canada et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

##### Les effets de ce médicament :

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Il ne faut pas l'utiliser 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.

##### L'ingrédient médicamenteux :

abobotulinumtoxinA

##### Les ingrédients non médicamenteux importants :

Albumine sérique humaine et monohydrate de lactose

##### Les formes posologiques :

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> est offert en fioles à usage unique stériles de 300 unités.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>, avisez votre médecin ou votre pharmacien 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.

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> doit être utilisé par voie intramusculaire seulement.

DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> doit être administré uniquement par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce traitement et dans l'utilisation de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>.

Toute injection de DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

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<sup>MC</sup>. 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.

Avisez votre médecin si vous éprouvez des difficultés à avaler des aliments pendant un traitement par DYSPORT AESTHETIC<sup>MC</sup>, 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.

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, y



compris ceux que vous avez achetés à la pharmacie, au supermarché ou au magasin d'aliments naturels.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'effet de DYSPOORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

DYSPOORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 DYSPOORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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 DYSPOORT AESTHETIC<sup>MC</sup> :

- 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

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'administration de DYSPOORT AESTHETIC<sup>MC</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

DYSPOORT AESTHETIC<sup>MC</sup> 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 le congélez pas après la reconstitution.

### Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à <http://www.DysportCanada.ca> ou en communiquant avec Galderma Canada Inc. au 1-800-467-2081.

Ce dépliant a été préparé par Ipsen Biopharm Ltd.

© 2018 Ipsen Biopharmaceuticals. Tous droits réservés.  
DYSPORT AESTHETIC est une marque de commerce d'IPSEN  
BIOPHARM LTD.  
Dernière révision : 24 octobre 2018