

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDYSPORT THERAPEUTIC^{MC}

abobotulinumtoxinA pour injection Ph. Eur.

sous forme de poudre stérile et lyophilisée pour reconstitution pour injection

300 et 500 unités par fiole

Agent bloquant la transmission neuromusculaire

Fabriqué par : Ipsen Biopharm Limited
Wrexham, LL13 9UF, R.-U.
<http://www.ipsen.com/en>

Distribué par : Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.
5060, Spectrum Way
Bureau 502
Mississauga (Ontario) L4W 5N5

Numéro de contrôle de la présentation :214945 Date d'approbation initiale : 21 juin 2018

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

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

Pr **DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}**

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 et 500 unités par fiole	Albumine sérique humaine <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} (abobotulinumtoxinA) est indiqué :

Dystonie cervicale

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

Spasticité focale

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

Gériatrie (> 65 ans) :

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} ont été établies chez les enfants âgés de 2 à 17 ans présentant une spasticité d'un membre inférieur. L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 2 ans.

L'administration de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs ou de la dystonie cervicale.

CONTRE-INDICATIONS

DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} 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 intitulée *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

- 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 THERAPEUTIC^{MC} 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 THERAPEUTIC^{MC} ne sont pas interchangeables avec celles d'autres produits.
- DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} 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 THERAPEUTIC^{MC} (voir les sections intitulées **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Généralités**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- **DIFFUSION À DISTANCE DE L'EFFET DE LA TOXINE** : Les effets de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} 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.

Généralités

Utiliser DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} selon les directives seulement.

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

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

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

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

Des effets indésirables découlant de la diffusion des effets de la toxine à des points éloignés du point d'injection ont été signalés. Les patients traités à des doses thérapeutiques peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Le risque d'un tel effet indésirable peut être réduit en administrant la plus faible dose efficace possible et en ne dépassant pas la dose maximale recommandée.

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

La prudence est de mise lors du traitement des adultes, en particulier des personnes âgées, atteints de spasticité focale des membres inférieurs, qui pourraient être exposés à un risque accru de chutes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, [Tableau 3](#)).

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

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 imputable à l'albumine.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude sur les animaux n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène et génotoxique de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}. (Voir la section [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 DYSPORE AESTHETIC^{MC} pour le traitement des rides glabellaires.

Appareil digestif/respiratoire

DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} doit être administré avec prudence aux patients qui présentent des troubles de déglutition ou de respiration préexistants, car ces derniers peuvent s'aggraver lorsque la toxine est distribuée dans les muscles concernés. Les patients et leurs aidants doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de troubles de la déglutition, de la parole ou de la respiration.

Système immunitaire

On dispose de peu de données pour évaluer les répercussions cliniques de l'apparition d'anticorps (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 DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} à des personnes atteintes d'une neuropathie motrice périphérique (p. ex., sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie motrice), d'une paralysie faciale ou de troubles de la jonction neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave ou syndrome de Lambert-Eaton). Les patients atteints de troubles neuromusculaires peuvent être exposés à un risque accru de faiblesse musculaire excessive et d'effets généraux cliniquement significatifs, tels qu'une dysphagie grave et une insuffisance respiratoire.

Peau

La prudence est de mise lors de l'administration de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} à des patients qui présentent une inflammation aux points d'injection proposés, des cicatrices dermiques profondes ou une peau sébacée 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. DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} 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 DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} dans le lait humain n'a pas été étudiée chez les animaux. Le recours à DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} pendant l'allaitement est déconseillé.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 2 ans.

L'administration de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs ou de la dystonie cervicale.

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

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 DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC}.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au 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.

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dystonie cervicale

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

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

Le [tableau 1](#) montre l'incidence des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) les plus fréquents à la suite d'un cycle de traitement unique comportant l'administration de 500 unités de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC}, comparativement à un placebo (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Tableau 1 : EIAT les plus fréquents (> 5 %), observés à une fréquence supérieure à celle rapportée avec le placebo, dans la phase à double insu des études cliniques

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

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

Spasticité chez les adultes

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

Réactions au point d'injection

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

Spasticité des membres supérieurs

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

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

Tableau 2 : Ensemble des effets indésirables apparus en cours de traitement qui ont été observés chez au moins 2 % des sujets, peu importe la dose de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}, et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo (études à double insu regroupées)

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

Effets indésirables moins fréquents

Dans les analyses de données regroupées provenant des études cliniques à double insu et contrôlées par placebo, les effets indésirables rapportés à une incidence inférieure à 2 % dans les groupes ayant reçu DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} comprenaient notamment la fatigue.

Spasticité des membres inférieurs chez les adultes

Le [tableau 3](#) présente la liste des effets indésirables rapportés le plus couramment ($\geq 2\%$) dans six études à double insu et contrôlées par placebo. Parmi les patients adultes présentant une spasticité des membres inférieurs qui ont été traités par DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}, 234 ont reçu 1 000 unités et 227 ont reçu 1 500 unités. Les 350 autres patients ont reçu le placebo. Les effets indésirables qui ont été observés le plus fréquemment sont les chutes, la faiblesse musculaire et la myalgie.

Tableau 3 : Effets indésirables observés chez au moins 2 % des patients traités et signalés plus fréquemment qu’avec le placebo dans le cadre d’essais regroupés menés à double insu chez des patients présentant une spasticité des membres inférieurs.

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

Spasticité des membres inférieurs chez les enfants

Le [tableau 4](#) présente les effets indésirables signalés le plus souvent chez 280 patients, âgés de 2 à 17 ans, dans le cadre des études cliniques regroupées à répartition aléatoire et contrôlées par placebo qui visaient à évaluer l’utilisation de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} dans le traitement de la spasticité unilatérale ou bilatérale des membres inférieurs chez des enfants atteints de paralysie cérébrale (voir PARTIE II – [ESSAIS CLINIQUES](#)). Les effets indésirables le plus souvent observés (≥ 5 % des patients) sont les suivants : affection pseudo-grippale, myalgie et faiblesse musculaire.

Les effets indésirables ($\geq 2,0$ %) survenus dans n’importe quel groupe, peu importe la dose de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}, à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo dans les études à double insu regroupées sur le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez des enfants atteints de paralysie cérébrale sont énumérés au [tableau 4](#).

Tableau 4 : Effets indésirables observés chez ≥ 2 % des patients traités dans le cadre d’essais à double insu regroupés menés chez des enfants atteints de paralysie cérébrale présentant une spasticité des membres inférieurs, et signalés à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo

Système organique/terme privilégié	DYSPO RT THERAPEUTIC ^{MC} Injections unilatérales			DYSPO RT THERAPEUTIC ^{MC} Injections bilatérales	
	Placebo (N = 136) %	10 U/kg (N = 43) %	15 U/kg (N = 52) %	20 U/kg (N = 64) %	30 U/kg (N = 84) %
Troubles généraux et affections au point d’administration					
Affection pseudo-grippale	5	0	10	9	2
Réaction au point d’injection	1	2	2	3	1
Fatigue	0	0	0	3	0
Trouble de la démarche	0	2	0	0	2
Asthénie	0	0	0	2	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif					
Myalgie	5	2	2	3	8
Faiblesse musculaire	1	5	0	0	1
Troubles rénaux et urinaires					
Incontinence urinaire	0	2	0	0	1
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention					
Chute	1	0	0	3	4

Des tests de détection d’anticorps contre DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} ont été effectués sur des sujets ayant subi un traitement par DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}, dont 281 sujets ayant participé à une étude clinique sur la spasticité des membres supérieurs chez l’adulte, 452 sujets ayant participé à une étude clinique sur la spasticité des membres inférieurs chez l’adulte, 211 sujets ayant participé à une étude clinique sur la dystonie cervicale et 429 enfants présentant une spasticité des membres inférieurs. Des anticorps neutralisants sont apparus chez environ 3 % des sujets adultes et chez 2,1 % des enfants au fil du temps lors du traitement par DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

sensation de brûlure, parésie faciale, étourdissements, maux de tête, hypoesthésie, érythème et tissus de granulation excessifs.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction spécifique n'a été rapportée.

Aperçu

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}.

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

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

Interactions médicament-médicament

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Remarque clinique
Antibiotiques aminosides ou autres médicaments qui peuvent perturber la transmission neuromusculaire (p. ex., agents s'apparentant 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 DYSPORE THERAPEUTIC ^{MC} en association avec des aminosides ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.

Différents sérotypes de neurotoxine botulinique	T	Inconnu	On ignore l'effet de l'administration de différents sérotypes de neurotoxine botulinique au même moment ou à plusieurs mois d'intervalle. La faiblesse excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulinique avant que les effets de l'administration de la toxine botulinique précédente se soient dissipés.
---	---	---------	---

Légende : T = théorique

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.

Effets du médicament sur les essais 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 THERAPEUTIC^{MC} 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 THERAPEUTIC^{MC} ne sauraient se comparer à des unités d'autres produits de toxine botulinique dont le dosage est établi en fonction d'une autre méthode de dosage, et ne sauraient être converties en pareilles autres unités.**
- **Le traitement doit être administré à la dose recommandée pour chaque zone de traitement.**
- **L'intervalle entre les injections de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} devrait être d'au moins trois mois.**

Posologie recommandée et modification posologique

Dystonie cervicale

La dose initiale recommandée de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} dans le traitement de la dystonie cervicale est de 500 unités par voie intramusculaire, la dose étant divisée entre les muscles concernés chez les patients ayant déjà été traités ou non par une toxine botulinique. (Le [tableau 11](#) de la PARTIE II – ESSAIS CLINIQUES présente une description de la dose moyenne de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} et du pourcentage de la dose totale injectée par muscle précis

dans les études cliniques pivots.) Le fait de limiter la dose injectée dans le muscle sterno-cléido-mastoïdien pourrait diminuer le risque de dysphagie. Les études cliniques portant sur DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} dans le traitement de la dystonie cervicale semblent indiquer que l'effet maximal se manifeste de 2 à 4 semaines après l'injection. Le recours à l'électromyographie au moment de l'injection de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} pourrait aider à localiser les muscles actifs que l'examen physique seul n'a pas permis de repérer.

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

Spasticité chez les adultes

La posologie lors du traitement initial et séquentiel doit être adaptée à chaque patient, en fonction de la taille et de l'emplacement des muscles concernés ainsi que de leur nombre, de la gravité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient aux injections précédentes, et/ou des antécédents d'effets indésirables associés à DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}.

S'il faut traiter les membres supérieurs et inférieurs au cours d'une même séance de traitement, la dose de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} à injecter dans chaque membre doit, de manière similaire, être adaptée aux besoins de chaque patient, sans dépasser une dose totale de 1 500 unités.

Un maximum de 1 mL est généralement administré par point d'injection.

Même si les points d'injection peuvent être déterminés par palpation, il est recommandé d'utiliser une technique comme l'électromyographie, la stimulation électrique ou l'échographie pour guider l'injection et cibler les points d'injection.

Spasticité des membres supérieurs

Dans l'étude pivot, des doses de 500 unités et 1 000 unités ont été divisées entre les muscles sélectionnés (voir [tableau 6](#)) lors d'une séance de traitement.

Tableau 6 : Dose de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} par muscle en cas de spasticité d'un membre supérieur

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

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

Spasticité des membres inférieurs

Dans l'étude clinique pivot, des doses de 1 000 unités et de 1 500 unités ont été divisées entre les muscles sélectionnés lors d'une séance de traitement (voir tableau 7).

Tableau 7 : Dose de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} par muscle chez les adultes présentant une spasticité des membres inférieurs

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

Une nouvelle dose de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} doit être administrée lorsque les effets de la dose précédente se dissipent, mais pas moins de 12 semaines après la dernière injection. Chez

la majorité des participants aux études cliniques, une nouvelle dose a été administrée après 12 à 16 semaines ou plus. Le degré et le schéma de spasticité musculaire au moment de la nouvelle injection peuvent commander des ajustements de la dose de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} et des muscles recevant l'injection.

Spasticité des membres inférieurs chez les enfants

La dose de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} à administrer aux enfants présentant une spasticité des membres inférieurs est déterminée en unités par kilogramme de poids corporel. Le tableau 8 indique la dose recommandée de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} en unités/kg selon le muscle du complexe soléaire-gastrocnémien recevant l'injection. La dose totale de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} recommandée par séance de traitement est de 10 à 15 unités/kg dans le cas d'injections unilatérales d'un membre inférieur ou de 20 à 30 unités/kg dans le cas d'injections bilatérales d'un membre inférieur. Toutefois, la dose totale maximale de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} administrée par séance de traitement ne doit pas dépasser 15 unités/kg dans le cas d'injections unilatérales d'un membre inférieur ou 30 unités/kg dans le cas d'injections bilatérales d'un membre inférieur ou 1 000 unités, selon la dose la plus faible. La dose totale administrée doit être divisée entre les différents muscles spastiques du ou des membres atteints. Lorsque cela est possible, la dose doit être répartie en plusieurs points d'injection dans un seul muscle, quel qu'il soit (voir tableau 8). Il ne faut pas administrer une dose supérieure à 0,5 mL de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} par point d'injection.

La dose à administrer lors des séances de traitement initiales ou séquentielles doit être adaptée à chaque patient, en fonction de la taille et de l'emplacement des muscles concernés ainsi que de leur nombre, de la gravité de la spasticité, de la présence d'une faiblesse musculaire locale, de la réponse du patient aux injections précédentes, et/ou des antécédents d'effets indésirables associés aux toxines botuliniques.

Tableau 8: Dose de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} par muscle chez les enfants présentant une spasticité d'un membre inférieur

Muscle recevant l'injection	Plage des doses de DYSPORE THERAPEUTIC ^{MC} recommandée par muscle, par jambe (unités/kg de poids corporel)	Nombre d'injections recommandé par muscle
Gastrocnémien	de 6 à 9 U/kg ^a	maximum de 4
Soléaire	de 4 à 6 U/kg ^a	maximum de 2
Total	de 10 à 15 U/kg divisées dans les deux muscles	maximum de 6

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

Même si les points d'injection peuvent être déterminés par palpation, il est recommandé d'utiliser une technique comme l'électromyographie, la stimulation électrique ou l'échographie pour guider l'injection et cibler les points d'injection.

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

THERAPEUTIC^{MC} à administrer et aux muscles recevant l'injection.

Administration

Les directives de reconstitution diffèrent pour les fioles de 300 unités et de 500 unités. Ces volumes permettent d'obtenir des concentrations précises pour chacune des indications (tableau 9).

Tableau 9 : Volumes de reconstitution recommandés

Concentration cible Unités/0,1 mL	Volume de diluant*	
	Fiole de 300 unités	Fiole de 500 unités
10,0	3,0 mL	5,0 mL**
20,0	1,5 mL	2,5 mL
50,0	0,6 mL	1,0 mL
* Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sans agent de conservation)		

Reconstitution :

Utilisation par voie intramusculaire seulement :

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

Dystonie cervicale

Chaque fiole de 500 unités de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} doit être reconstituée avec 1 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation) afin d'obtenir une solution de 50 unités par 0,1 mL. Chaque fiole de 300 unités de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} doit être reconstituée avec 0,6 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation) afin d'obtenir une solution équivalente à 50 unités par 0,1 mL (voir le [tableau 9](#)).

Au moyen d'une aiguille stérile de calibre adéquat, d'une seringue et d'une technique aseptique, prélevez 0,1 mL ou 0,6 mL de la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP stérile (sans agent de conservation) pour les fioles de 500 et de 300 unités, respectivement. Insérez l'aiguille dans la fiole de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}. 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. Agitez doucement la fiole pour dissoudre la poudre. Avant l'utilisation, les produits administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement pour déceler une décoloration et la présence de particules étrangères. La solution reconstituée de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule; en cas contraire, elle ne doit pas être injectée.

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

Spasticité chez les adultes

DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} est offert en fioles à usage unique. La concentration recommandée est de 100 unités/mL ou de 200 unités/mL, avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation) (voir [tableau 9](#)).

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

Insérez l'aiguille dans la fiole de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}. Le vide partiel aspirera graduellement la solution saline dans la fiole. N'injectez pas plus de 2,5 mL de solution saline dans la fiole. Jetez la fiole si vous n'observez pas de vide. Agitez doucement la fiole pour dissoudre la poudre. Avant l'utilisation, les produits administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement pour déceler une décoloration et la présence de particules étrangères. La solution reconstituée de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule; en cas contraire, elle ne doit pas être injectée.

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

** Lorsque 5 mL de diluant sont utilisés pour une fiole de 500 unités de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}, il convient de respecter les étapes suivantes :

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

Enfants âgés de 2 ans et plus

DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} est présenté en fioles à usage unique. Pour reconstituer DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}, utilisez seulement une solution stérile injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation). Le contenu de chaque fiole de 500 unités de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} doit être reconstitué avec 2,5 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation) avant l'injection du produit. La concentration de la solution reconstituée sera de 20 unités par 0,1 mL. Une dilution additionnelle avec la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation) peut être nécessaire pour obtenir le volume final à injecter. Il ne faut pas administrer plus de 0,5 mL de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} dans un seul point d'injection, quel qu'il soit.

Pour calculer le nombre total d'unités de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} nécessaire pour le traitement d'une jambe, choisissez la dose de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} en unités/kg/jambe selon le poids corporel (kg) du patient (voir [tableau 8](#)). À l'aide d'une seringue de taille appropriée (p. ex., seringue de 3 mL) et d'une aiguille de bon calibre, et en utilisant une technique aseptique, retirez 2,5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation). Insérez l'aiguille dans la fiole de 500 unités de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}. Le vide partiel aspirera graduellement la solution saline dans la fiole. Toute

solution saline restante requise devrait être expulsée manuellement dans la fiole. N'utilisez pas la fiole si vous n'observez pas de vide. Agitez doucement la fiole pour dissoudre la poudre. Avant l'utilisation, les produits administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement pour déceler un changement de couleur et la présence de particules. La solution reconstituée de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} doit être limpide, incolore et ne contenir aucune particule; dans le cas contraire, elle ne doit pas être injectée.

Prélevez la dose requise de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} pour le patient dans la seringue et diluez-la, le cas échéant, avec plus de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP (sans agent de conservation) pour obtenir le volume final à injecter. Expulsez toutes bulles d'air du corps de la seringue. Retirez l'aiguille utilisée pour reconstituer le produit et remplacez-la par une nouvelle aiguille stérile de calibre adéquat.

SURDOSAGE

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

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

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

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

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

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

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

Pharmacodynamique

Le principal effet pharmacodynamique de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} 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

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

Durée des effets

Les effets cliniques de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} peuvent durer jusqu'à 20 semaines. DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} ne devrait pas être administré plus fréquemment qu'aux trois mois. Lors d'un nouveau traitement, DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} devrait être reconstitué et injecté au moyen des mêmes techniques que celles utilisées lors du traitement initial.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière.

Administrer DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} dans les 24 heures suivant sa reconstitution. Pendant cette période, la solution reconstituée de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} 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, et tout le matériel utilisé avec DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : abobotulinumtoxinA

Formule développée : L'abobotulinumtoxinA, l'ingrédient actif de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}, 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 N-terminal). 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.

Une unité de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} correspond à la dose létale médiane (DL50) administrée par voie intrapéritonéale chez la souris. La méthode utilisée pour déterminer cette dose est propre au produit DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} d'Ipsen. En raison des différences relatives à certaines caractéristiques telles que l'excipient, le schéma de dilution et les protocoles de laboratoire utilisés dans les divers essais pour déterminer la DL50 chez la souris, les unités de l'activité biologique de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} ne sont pas interchangeables avec des unités d'une autre toxine botulinique ou de toute toxine évaluée à l'aide de toute autre méthode d'essai particulier.

ESSAIS CLINIQUES

Dystonie cervicale

L'efficacité de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} a été évaluée dans deux études rigoureuses, menées à double insu, en mode parallèle, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo, comportant l'administration d'une dose unique de 500 unités chez des patients présentant une dystonie cervicale ayant déjà été traités ou non. L'analyse principale des résultats de ces études regroupant 252 patients (121 traités par DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC}, 131 ayant reçu le placebo, 36 % d'hommes, 64 % de femmes) démontre pour la première fois l'efficacité de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC}. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent (99 %) des patients étaient de race blanche.

Dans les deux études contrôlées par placebo (étude 051 et étude 045), une dose de 500 unités de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} a été administrée par injection intramusculaire, répartie entre deux à quatre muscles atteints. Dans les deux études, l'évaluation principale de l'efficacité s'appuyait sur la variation totale du score à l'échelle TWSTRS (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*) entre le début de l'étude et la semaine 4. Cette échelle permet d'évaluer la gravité de la dystonie, l'invalidité liée à la dystonie selon le patient, et la douleur. La variation moyenne ajustée du score total à l'échelle TWSTRS entre le début de l'étude et la semaine 4 dans les deux études a été significativement plus importante dans le groupe traité par DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} que dans celui ayant reçu le placebo (voir tableau 10). Ces études cliniques ont été suivies d'études ouvertes sur l'administration de doses répétées, dans lesquelles la nécessité de répéter le traitement a été établie en fonction des besoins cliniques, après un minimum de 12 semaines.

Tableau 10 : Score total relatif à l'efficacité selon l'échelle TWSTRS dans les études de phase 3 sur la dystonie cervicale – population en intention de traiter

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

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

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

c. Les résultats pour la différence entre les traitements et les intervalles de confiance correspondants ont été obtenus grâce à une analyse de la covariance utilisant la variation par rapport au départ avec le traitement, le score total initial à l'échelle TWSTRS, le statut au départ à l'égard du traitement par une toxine botulinique, et le centre comme variables explicatives.

Abréviations : É.T. = écart type; E.T. = erreur type.

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

Le tableau 11 présente la dose moyenne de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} et le pourcentage de la dose totale injectée dans chaque muscle précisément dans les études cliniques pivots.

Tableau 11 : Dose initiale de 500 unités de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} (unités et % de la dose totale) par muscle unilatéral traité durant les études pivots 045 et 051 de phase 3 à double insu – données regroupées

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

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

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

Spasticité chez les adultes

Spasticité des membres supérieurs

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

Le volume total (soit 5,0 mL) de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} à 500 unités (N = 80), de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} à 1 000 unités (N = 79) ou de placebo (N = 79) a été injecté par voie intramusculaire dans les muscles des membres supérieurs concernés. Le volume de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} ou de placebo injecté dans le groupe musculaire primaire ciblé est indiqué au tableau 12. Après l'injection dans le groupe musculaire primaire ciblé, le reste de la dose (2,0 ou 3,0 mL) a été injecté dans au moins deux muscles des membres supérieurs additionnels. Les muscles additionnels suggérés à l'investigateur sont indiqués au tableau 12. L'administration d'un maximum de 1,0 mL par point d'injection était autorisée. Plus d'un point d'injection par muscle était toutefois possible.

Tableau 12 : Plage des doses par muscle

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

* Groupe musculaire primaire ciblé

Le principal critère d'efficacité était le tonus musculaire du groupe musculaire primaire ciblé à la

semaine 4, selon le score ÉAM (tableau 13). Le groupe musculaire primaire ciblé a été sélectionné parmi les groupes musculaires suivants : muscles fléchisseurs extrinsèques des doigts, du poignet ou du coude. L'ÉAM est une échelle en 5 points comportant 6 grades : 0, 1, 1+, 2, 3 ou 4; elle peut être utilisée pour les muscles des membres supérieurs et inférieurs. Le premier critère secondaire était l'évaluation globale par le médecin (ÉGM). Celle-ci s'appuyait sur la réponse à la question suivante : « Comment évalueriez-vous la réponse au traitement du membre supérieur depuis la dernière injection? ». Le médecin répondait à cette question en utilisant une échelle de 9 points (-4 : aggravation marquée, -3 : aggravation importante, -2 : aggravation, -1 : aggravation légère, 0 : aucun changement, +1 : amélioration légère, +2 : amélioration, +3 : amélioration importante, +4 : amélioration marquée).

Tableau 13 : Résultats pour le critère principal (score ÉAM pour le groupe musculaire primaire ciblé) et le critère secondaire (ÉGM) à la semaine 4

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

- N = nombre de sujets compris dans les analyses.
- MMC = moyenne des moindres carrés
- Les variations par rapport au départ ont été classifiées avant les analyses, autant en ce qui concerne les critères principaux que les critères secondaires. L'analyse de la variation a ensuite été effectuée en utilisant les valeurs classifiées par traitement, le statut au départ à l'égard du traitement par une toxine botulinique, et le centre comme variables explicatives.
- Un contrôle des erreurs de type 1 a été effectué en utilisant un modèle hiérarchique fermé.

Le pourcentage de répondants selon le score ÉAM (réduction d'au moins un grade par rapport au départ du score ÉAM pour le groupe musculaire primaire ciblé) a été évalué aux semaines 1, 4 et 12 en tant que critère tertiaire, et les résultats ont été de 15,2 %, 22,8 % et 13,9 %, respectivement, dans le groupe placebo, de 52,5 %, 73,8 % et 42,5 %, respectivement, dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} à 500 unités et de 67,1 %, 78,5 % et 48,1 %, respectivement, dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} à 1 000 unités. Les scores ÉAM pour chaque groupe musculaire sont indiqués au [tableau 14](#).

Tableau 14 : Modification par rapport au départ du score ÉAM pour chaque groupe musculaire, à la semaine 4

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

* MMC = moyenne des moindres carrés

L'efficacité de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} quant à la fonction passive des membres supérieurs a été évaluée en utilisant comme principale cible du traitement l'un des domaines suivants de l'échelle d'évaluation de l'incapacité : hygiène, position des membres, habillement et douleur. La variation moyenne des moindres carrés entre le début de l'étude et la semaine 4 quant aux scores à l'échelle d'évaluation de l'incapacité pour la principale cible du traitement a été de -0,5 dans le groupe placebo, de -0,6 dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} à 500 unités, et de -0,7 dans le groupe DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} à 1 000 unités.

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

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

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

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

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

Spasticité des membres inférieurs

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

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

Tableau 15 : Dose de DYSPOORT THERAPEUTIC^{MC} injectée et nombre d'injections par muscle du membre inférieur (population d'évaluation de l'innocuité) – Médiane dans les groupes posologiques de 1 000 unités et de 1 500 unités

Muscle injecté	DYSPOORT THERAPEUTIC ^{MC} Unités injectées	Nombre de points d'injection
Gastrocnémien		
Chef latéral	100 unités à 150 unités	1
Chef médial	100 unités à 150 unités	1
Soléaire	333 unités à 500 unités	3
Muscle tibial postérieur	200 unités à 300 unités	2
Muscle long fléchisseur des orteils	133 unités à 200 unités	1 ou 2
Muscle court fléchisseur des orteils	67 unités à 100 unités	1
Muscle long fléchisseur de l'hallux	67 unités à 200 unités	1
Muscle court fléchisseur de l'hallux	100 unités	1

Le principal critère d'efficacité était le tonus musculaire évalué selon l'ÉAM à l'articulation de la cheville (le genou non fléchi) à la semaine 4. (L'ÉAM est une échelle en 5 points comportant 6 grades : 0, 1, 1+, 2, 3 ou 4.) Le premier critère secondaire était l'évaluation globale par le médecin (ÉGM, qui va de -4 : aggravation marquée à +4 : amélioration marquée) à la semaine 4 (voir tableau 16).

Tableau 16 : Variation du score ÉAM et du score ÉGM entre le début de l'étude et la semaine 4 chez des patients adultes atteints de spasticité des membres inférieurs (population en intention de traiter)

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

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

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

DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} ayant reç 1 000 unités et de -0,8 dans le groupe de sujets traités par DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} ayant reçu 1 500 unités.

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

Spasticité des membres inférieurs chez les enfants

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

Tableau 17 : Variation du score ÉAM, du score ÉGM et du score à l'échelle de l'atteinte des objectifs entre le début de l'étude et la semaine 4 chez des patients pédiatriques atteints de spasticité des membres inférieurs (population en intention de traiter)

Semaine 4	Placebo (N = 77)	DYSPO RT THERAPEUTIC ^{MC} 10 U/kg/jambe (N = 79)	DYSPO RT THERAPEUTIC ^{MC} 15 U/kg/jambe (N = 79)
Variation moyenne p/r au départ du tonus du muscle fléchisseur plantaire de la cheville selon le score ÉAM			
MMC [IC à 95 % – MMC] Valeur <i>p</i> (comparativement au placebo)	-0,48 [-0,69, -0,27] S.O.	-0,86 [-1,07, -0,65] 0,0029	-0,97 [-1,18, -0,76] 0,0002
ÉGM moyenne de la réponse au traitement			
MMC [IC à 95 % – MMC] Valeur <i>p</i> (comparativement au placebo)	0,73 [0,46, 0,99] S.O.	1,54 [1,28, 1,81] < 0,0001	1,50 [1,23, 1,77] < 0,0001
Score moyen à l'échelle de l'atteinte des objectifs*			
MMC [IC à 95 % – MMC] Valeur <i>p</i> (comparativement au placebo)	46,21 [43,70, 48,72] S.O.	51,53 [49,05, 54,01] 0,0006	50,86 [48,36, 53,36] 0,0031
* Le score à l'échelle de l'atteinte des objectifs mesure le progrès réalisé dans l'atteinte des objectifs qui avaient été fixés au départ à partir d'une liste de douze catégories. Les cinq objectifs le plus souvent choisis étaient l'amélioration de la démarche (70,2 %), l'amélioration de l'équilibre (32,3 %), la diminution de la fréquence des chutes (31,1 %), la diminution de la fréquence des trébuchements (19,6 %) et l'amélioration de l'endurance (17,0 %).			

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

La reprise du traitement a fait l'objet d'une étude en mode ouvert, au cours de laquelle les patients pouvaient recevoir un nouveau traitement au besoin, notamment une injection dans d'autres muscles distaux et proximaux des membres inférieurs. Au total, 207, 175, 86 et 11 patients pédiatriques atteints de spasticité des membres inférieurs, âgés de 2 à 17 ans, ont de nouveau reçu un traitement par DYSPO^{RT} THERAPEUTIC^{MC} (10-15 U/kg) aux cycles 1, 2, 3 et 4, respectivement. Chez la majorité des patients qui avaient reçu DYSPO^{RT} THERAPEUTIC^{MC}, le traitement avait été repris à la semaine 22 (62,5 % et 68,8 % dans les groupes traités à raison de 10 et de 15 U/kg/jambe, respectivement); toutefois, il ne l'avait pas encore été à la semaine 28 chez plus de 20 % des patients dans les deux groupes DYSPO^{RT} THERAPEUTIC^{MC}.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

DYSPO^{RT} THERAPEUTIC^{MC} bloque la libération d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine, par les terminaisons nerveuses cholinergiques périphériques. L'activité de la toxine se produit selon la séquence suivante : liaison modulée de la chaîne lourde de la toxine à des récepteurs de

surface précis présents sur les terminaisons nerveuses, internalisation de la toxine par endocytose médiée par des récepteurs, translocation induite par le pH de la chaîne légère de la toxine au cytosol cellulaire, et clivage de la protéine synaptosomale 25 (SNAP25) menant au blocage intracellulaire de l'exocytose du neurotransmetteur dans la jonction neuromusculaire. Cette séquence explique l'utilité thérapeutique de la toxine dans le traitement de maladies qui se caractérisent par une activité efférente excessive des nerfs moteurs.

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

TOXICOLOGIE

Carcinogénicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}.

Mutagénicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée à l'égard de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}.

Toxicité pour la fertilité et la reproduction

DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} 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 nocif observable (DSENO) 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 THERAPEUTIC^{MC} n'a pas présenté d'effets tératogènes au moment de son évaluation sur les rats et les lapins. Pour ce qui est des rats, DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} 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 doses intermittentes de 10 unités. Pour ce qui est des lapins, DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} 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, dont certains ont avorté. Les données obtenues à la suite d'une césarienne ont révélé des taux comparables de pertes pré- et post-implantation dans les groupes d'animaux ayant survécu. La survie fœtale n'a pas été compromise.

Effets sur la reproduction et le développement

Dans une étude visant à évaluer les effets postnataux, les rates gravides ont reçu des doses hebdomadaires de 1, 2,5, 5 et 10 unités à compter du jour 6 de la gestation jusqu'au sevrage des

petits (21 jours après la naissance). Il n'y a eu aucun effet du traitement sur la survie *in utero*. L'évaluation de la progéniture n'a relevé aucun effet sur la survie, le poids corporel, la maturation sexuelle, le développement post-sevrage, les capacités d'accouplement ou la fertilité. La progéniture dans son ensemble semblait normale.

Études de toxicité animale

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

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

Données sur les jeunes animaux

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

Irritation oculaire ou dermique

Une étude de tolérance locale sur les lapins n'a révélé aucun effet indésirable à la suite d'une instillation dans l'œil. Il n'y a eu aucune preuve d'effets locaux au site d'injection dans l'une ou

l'autre des études de toxicité et de reproduction décrites ci-dessus.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} (abobotulinumtoxinA) pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée suite à l'homologation de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} 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 THERAPEUTIC^{MC}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Quelles sont les raisons d'utiliser ce médicament :
DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} est indiqué :

- pour la réduction des symptômes subjectifs et des signes objectifs de dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez les adultes;
- pour le soulagement temporaire de la spasticité focale des membres supérieurs et inférieurs chez les adultes;
- pour le soulagement temporaire de la spasticité des membres inférieurs chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

Qu'est-ce qu'il fait :

DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} est un médicament qui décontracte les muscles.

Quelles sont les circonstances où il ne devrait pas être utilisé :

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.

Quel est l'ingrédient médicamenteux :

abobotulinumtoxinA

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants :

Albumine sérique humaine et monohydrate de lactose

Quelles sont les formes posologiques :

DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} est offert en fioles à usage unique stériles de 300 et 500 unités.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

AVANT d'utiliser DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}, avisez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes atteint de myasthénie grave, du syndrome de Lambert-Eaton, de la sclérose latérale amyotrophique ou d'un autre trouble musculaire;
- vous êtes allergique ou sensible à tout produit de toxine botulinique;
- vous avez une infection dans un des sites d'injection prévus;
- vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale;
- vous prenez ou vous risquez de prendre des antibiotiques, en particulier des aminosides;
- vous êtes enceinte ou prévoyez 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 THERAPEUTIC^{MC} doit être utilisé par voie intramusculaire seulement.

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

Toute injection de DYSPORT THERAPEUTIC^{MC} 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.

Avisez votre médecin si vous éprouvez des difficultés à avaler des aliments pendant un traitement par DYSPORT THERAPEUTIC^{MC}, 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 en vente libre à la pharmacie, au supermarché ou au magasin d'aliments naturels.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'effet de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} peut être amplifié par les antibiotiques aminosides (comme la streptomycine, la tobramycine, la néomycine, la gentamicine, la nétilmicine, la kanamycine ou l'amikacine), la spectinomycine, les polymyxines, les tétracyclines, la lincomycine ou tout autre médicament qui perturbe la transmission neuromusculaire.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} peut être utilisé uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans l'application de la toxine botulinique.

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

Surdosage :

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

Si vous ressentez des symptômes de surdosage, veuillez consulter les services d'urgence médicaux immédiatement ou demander à l'un de vos proches de le faire, et 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 d'une surdose de médicament, 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

Dystonie cervicale

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent ($\geq 5\%$) sont une faiblesse musculaire, une dysphagie, une

sécheresse buccale, un inconfort au point d'injection, de la fatigue, des maux de tête, des douleurs au cou, des douleurs musculosquelettiques, de la difficulté à avaler, une douleur au point d'injection et des troubles oculaires (comprenant une vision brouillée ainsi qu'une diminution de l'acuité et de l'accommodation visuelles) et de la difficulté à parler.

Spasticité des membres supérieurs

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

Spasticité des membres inférieurs

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

Spasticité des membres inférieurs chez les enfants

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

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DYSPORE THERAPEUTIC^{MC}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

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

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

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé 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
- Par téléphone, en appelant sans frais au 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 1908C
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^{MC} Canada à 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, en communiquant avec :

Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc. au 5060, Spectrum Way, Mississauga (Ontario) L4W 5N5, au www.DysportCanada.ca ou par téléphone au 1-855-215-2288.

Ce dépliant a été préparé par Ipsen Biopharm Ltd.

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

Dernière révision : 21 juin 2018