

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МИОТОКС®

Регистрационный номер: ЛП-005821.

Торговое наименование: Миотокс®.

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс.

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения.

Состав на 1 флакон:

Наименование компонента	Количество
<i>Действующее вещество:</i>	
Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс	100 ЕД
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Альбумин человека	0,5 мг
Натрия хлорид	9,0 мг
Вода для инъекций	до 1 мл

Описание: Прозрачная или слабо опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Миорелаксант периферического действия.

Код АТХ: M03AX01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Молекула ботулинического токсина типа А состоит из двух цепей: тяжелой (с молекулярной массой 100 000 Да) и легкой (с молекулярной массой 50 000 Да), соединенных дисульфидной связью.

Тяжелая цепь обладает высоким сродством к специфическим рецепторам, локализованным на поверхности нейронов-мишеней. Легкая цепь характеризуется Zn^{2+} -зависимой протеазной активностью. Она специфична в отношении цитоплазматических участков

синаптосомально связанного протеина с молекулярной массой 25 000 Да (SNAP-25), принимающего участие в процессах экзоцитоза.

Первая стадия действия ботулинического токсина типа А заключается в специфическом связывании молекулы с пресинаптической мембраной.

Вторая стадия – проникновение связанного токсина в цитоплазму нейронов путем эндоцитоза. Внутри клетки легкая цепь проявляет Zn^{2+} -зависимую протеазную активность, избирательно разрушая белок SNAP-25, что на *третьей стадии* приводит к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов.

Конечным результатом является продолжительная хемоденервация.

При внутримышечной инъекции ботулинического токсина типа А развиваются 2 эффекта: прямое ингибирование экстрафузальных мышечных волокон посредством ингибирования альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование активности мышечных веретен посредством ингибирования гамма-мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Снижение гамма-активности ведет к расслаблению интрафузальных волокон мышечного веретена и уменьшает активность Ia-афферентов. Это приводит к снижению активности как мышечных рецепторов растяжения, так и эфферентной активности альфа- и гамма-мотонейронов. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъецированных мышц и в значительном уменьшении боли в них. Наряду с процессом денервации в этих мышцах, идет процесс реиннервации путем появления боковых отростков нервных окончаний, что приводит к частичному восстановлению мышечных сокращений через 4 - 6 месяцев после инъекции.

Клинически отмечается выраженное расслабление мышц, в которые была произведена инъекция. В денервированных мышцах происходит процесс реиннервации за счет формирования латеральных отростков нервных окончаний через 12 недель после инъекции, что приводит к восстановлению мышечных сокращений. Однако отростки эффективны частично и впоследствии регрессируют, в то время как первичная нейромышечная передача активизируется.

Фармакокинетика

Фармакологический эффект препарата развивается в месте инъекции. Доказано, что пресинаптический захват и ретроградный аксональный транспорт препарата из места введения незначителен.

В терапевтических дозах препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает существенных системных эффектов. Выводится почками в виде нетоксичных метаболитов.

Антитела к ботулиническому токсину типа А могут формироваться после повторных инъекций в 1 - 5 % случаев. Продукции антител способствует введение больших доз препарата, а также повторное введение в малых дозах через короткие промежутки времени (менее 14 дней). При формировании антител к ботулиническому токсину типа А эффект от его дальнейшего применения может быть сниженным.

Показания к применению

Препарат Миотокс® применяют у пациентов при следующих заболеваниях:

У взрослых:

- Блефароспазм.
- Цервикальная дистония (спастическая кривошея).
- Временная коррекция внешнего вида мимических морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин).
- Коррекция гипертонуса мышц лица и шеи.

У детей от двух лет и старше:

- Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов с детским церебральным параличом.

Противопоказания

Общие:

- Гиперчувствительность в анамнезе к любому компоненту препарата;
- Воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций);
- Острая фаза инфекционных заболеваний;
- Беременность и период грудного вскармливания.

Дополнительные противопоказания при применении при блефароспазме и коррекции морщин верхней трети лица:

- Выраженный гравитационный птоз тканей лица.
- Выраженные «грыжи» в области верхних и нижних век.
- Период менее 3 месяцев после перенесенной хирургической операции на лице.

Дополнительные противопоказания при коррекции морщин верхней трети лица:

- Миастения гравис или синдром Ламберта - Итона.

Дополнительные противопоказания при коррекции гипертонуса мышц лица и шеи:

Для коррекции морщин нижней трети лица:

- Миастения гравис или синдром Ламберта Итона.
- Выраженный гравитационный птоз тканей лица.

- Менее 3 месяцев после перенесенной хирургической операции на лице.

Для коррекции вертикальных морщин шеи:

- Выраженный гравитационный птоз.
- Наличие грубых шрамов в области шеи.

С осторожностью

Препарат применяют с осторожностью:

- У пожилых пациентов с отягощенным анамнезом и сопутствующей лекарственной терапией;
- У пациентов, имеющих дисфагию и аспирацию в анамнезе;
- У детей с тяжелыми неврологическими нарушениями, дисфагией, заболеванием легких или недавно перенесших аспирационную пневмонию;
- У пациентов с патологическими изменениями роговицы (при проведении инъекции в области лица);
- У пациентов с экхимозами в месте введения препарата;
- У пациентов с нарушениями свертываемости крови и в случае сопутствующей терапии антикоагулянтами;
- В случае выраженной слабости или атрофии в мышце, в которую планируется вводить препарат;
- У пациентов с периферической моторной нейропатией (например, при амиотрофическом боковом склерозе или моторной нейропатии);
- У пациентов с субклиническими или клиническими признаками нарушения нервно-мышечной передачи (например, при миастении гравис или синдроме Ламберта - Итона);
- У больных, имеющих высокий риск развития закрытоугольной глаукомы, включая анатомическое сужение угла передней камеры глаза;
- У пациентов с повышенной чувствительностью к препаратам, содержащим белки, следует учитывать риск развития аллергической реакции и до проведения процедуры оценивать возможную пользу от лечения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Известно, что ботулинический токсин А обладает репродуктивной токсичностью у животных. Контролируемых клинических исследований репродуктивной токсичности препарата Миотокс® у человека не проводилось, поэтому применение препарата Миотокс®

во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих надежную контрацепцию, противопоказано, за исключением случаев крайней необходимости.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли ботулинический токсин А в грудное молоко, поэтому применение препарата Миотокс® в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Известно, что ботулинический токсин А снижает фертильную способность у животных.

Контролируемых клинических исследований влияния препарата Миотокс® на фертильность человека не проводилось.

Применение препарата Миотокс® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Для внутримышечного введения.

Введение препарата должно осуществляться только врачами соответствующей квалификации, которые получили специальную подготовку для проведения данного вида лечения и с использованием необходимого оборудования. Допускается проведение инъекций амбулаторно в условиях процедурного кабинета.

В начале терапии необходимо использовать минимальные рекомендуемые дозы. При последующих курсах инъекций эта доза может быть постепенно увеличена до максимально рекомендованной дозы, если это необходимо.

Универсальные оптимальные дозы и количество внутримышечных инъекций не определены для всех показаний. В таких случаях индивидуальный режим лечения для конкретного пациента должен быть определен врачом в соответствии с выраженностью и локализацией мышечной гиперактивности. Оптимальные дозы должны подбираться с помощью титрации, но рекомендуемая максимальная доза препарата не должна быть превышена. В некоторых случаях для более точного установления локализации патологического процесса используется электромиография.

Приготовление и хранение разведенного препарата

Приготовление разведенного раствора и его набор в шприц следует проводить на рабочей поверхности, покрытой бумажным полотенцем в полиэтиленовой подкладке, что дает возможность быстро удалить пролитый препарат.

Флакон препарата содержит 100 ЕД в 1,0 мл раствора. При необходимости перед применением для достижения желаемой концентрации раствор препарата можно дополнительно развести 1–7 мл 0,9 %-ным раствором натрия хлорида для инъекций.

Флакон с препаратом помещают на рабочую поверхность и обрабатывают часть резиновой

пробки этиловым спиртом. Пробку прокалывают стерильной иглой размером 23-25 G и вводят необходимое количество растворителя во флакон. Запрещается открывать флакон и удалять пробку. После вскрытия (прокалывания пробки флакона) препарат может храниться в оригинальном флаконе при температуре от 2 до 8 °С не более 72 часов. После разведения препарат может быть использован в течение 24 часов при условии правильного хранения.

Неиспользованный препарат должен быть утилизирован в соответствии с действующими правилами уничтожения биологических отходов.

Препарат вводят инсулиновым или туберкулиновым шприцем. При введении препарата в мышцы лица положение пациента сидя, затылок зафиксирован.

Концентрации, получаемые при разведении препарата:

Объем 0,9 %-ного раствора натрия хлорида для инъекций, добавленного во флакон (мл)	Полученный объем препарата во флаконе (мл)	Полученная доза (ЕД на 0,1 мл)
без добавления NaCl	1	10
1	2	5
1,5	2,5	4
3	4	2,5
4	5	2
7	8	1,25

Дозы, схемы и способы введения препарата при блефароспазме

Препарат Миотокс® следует вводить внутримышечно в дозе 1,25-2,5 ЕД в каждую точку введения. При лечении двустороннего блефароспазма препарат вводить поверхностно внутримышечно шприцом с иглой калибром 28- 30 G в следующие точки: две точки на верхнем веке, одна точка на латеральной половине нижнего века и одна точка у латерального угла глаза. Суммарная начальная доза не должна превышать 25 ЕД с каждой стороны.



Рис. 1. Точки введения препарата Миотокс® при блефароспазме

Для профилактики возникновения птоза как осложнения процедуры необходимо избегать введения препарата вблизи мышцы, поднимающей верхнее веко. Для профилактики диплопии как осложнения процедуры необходимо избегать введения препарата в медиальную часть нижнего века.

Дозы, схемы и способы введения препарата при цервикальной дистонии (спастической кривошее)

Раствор препарата вводят иглой размером 25- 30 G. В клинических исследованиях, проводившихся с целью установления безопасности и эффективности препарата при цервикальной дистонии, суммарная доза разведенного препарата составила 200 ЕД.

Как и при любом медикаментозном лечении, для пациентов, не получавших ранее терапии ботулиническим токсином, в качестве начальной дозы используется минимальная эффективная доза. Суммарная доза 200 ЕД распределяется между спастическими мышцами шеи: *m. splenis capitis*, *m. trapezius*, *m. sternocleidomastoideus*, *m. scalenus* и *m. levator scapulae*. Инъецируемые мышцы выбираются врачом в зависимости от типа дистонии (антеро-, ретро-, латеро- или торти-коллис) индивидуально для каждого пациента.

При сложных формах кривошеи или слабым эффекте от лечения следует провести ЭМГ мышц шеи для более точного установления локализации напряженных мышц.

Дозы, схемы и способы введения препарата при коррекции мимических морщин:

Оптимальные дозы и число точек инъекций в одну мышцу могут отличаться у разных пациентов, поэтому необходимо выбирать индивидуальный режим дозирования.

Согласно данным клинических исследований, суммарная доза препарата составляет 30-50 ЕД в зависимости от глубины морщин.

Сглаживание межбровных морщин

В процессе формирования межбровных морщин участвуют *m. corrugator supercilii* (мышца, сморщивающая бровь) и *m. procerus* (мышца гордецов).

Для определения места инъекций пациента просят нахмуриться, в этот момент хорошо пальпируются *m. corrugator supercilli*, при этом отмечают точку наиболее выраженной мышечной активности, которая должна находиться на 0,5 см выше верхнего медиального края брови. Аналогичным образом производят разметку на другой стороне. Отмечают точку введения препарата в *m. procerus*, которая располагается в середине линии, соединяющей медиальные края бровей.



Рис. 2. Точки введения препарата Миотокс® для разглаживания морщин в межбровной области

Игла вводится в толщу брызка, направление иглы – либо под углом 45°спереди назад, медиально, либо под углом 90°. Глубина введения иглы – 7- 10 мм. Если игла упрется в надкостницу, ее надо вытянуть из тканей на 1 мм и после этого ввести препарат.

В каждую отмеченную точку вводят от 4 до 6 ЕД препарата или вводят по 4-4,5 ЕД препарата в обозначенные три точки и по 3 ЕД в две дополнительные латеральные точки *m. corrugator supercilli*, которые располагаются на 5-7 мм выше и латеральнее первичных. Суммарная доза введенного при коррекции морщин межбровья препарата составляет 15-20 ЕД.

Для снижения риска развития птоза необходимо избегать введения препарата вблизи мышцы, поднимающей верхнее веко, особенно у пациентов с хорошо выраженной мышцей, опускающей бровь. При введении препарата в мышцу, сморщивающую бровь, инъекции необходимо производить в центральную часть мышцы, отступив не менее чем на 1 см выше дуги брови.

Сглаживание горизонтальных морщин в области лба

В образовании горизонтальных морщин в области лба участвует *m. epicranii* (надчерепная мышца), а именно ее лобная порция *m. frontalis*.

Для сглаживания лобных морщин пациента просят поднять брови и на максимуме амплитуды отмечают точки с наиболее выраженной мимической активностью. С целью исключения птоза брови расстояние между точкой инъекции и верхним краем брови должно составлять не менее 2 см. Отмечается от 5 до 10 точек, их количество определяется врачом индивидуально для каждого пациента. Суммарная доза препарата, введенная в лобную мышцу, должна составить 10-15 ЕД. Данное количество препарата равномерно распределяется на все отмеченные точки.

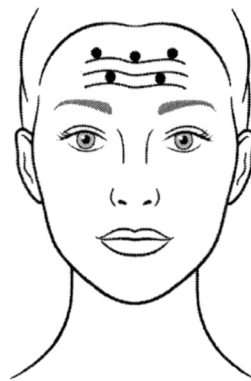


Рис. 3. Точки введения препарата Миотокс® для разглаживания морщин в области лба

При проведении процедуры следует учитывать, что выраженные инволюционные изменения кожи лба ведут к значительному увеличению риска опущения бровей, что требует снижения дозировок или отказа от введения препарата во фронтальную область. Для уменьшения риска птоза бровей инъекции должны осуществляться на расстоянии не менее 2- 3 см от края брови.

Сглаживание морщин в периорбитальной области

Морщины, расходящиеся радиально вокруг глаз, так называемые «гусиные лапки», возникают в результате активности круговой мышцы глаза. Для выбора точек введения и дозы препарата пациента просят прищуриться и/или улыбнуться и в это время очерчивают примерные границы области с максимальным количеством складок.

Для коррекции «гусиных лапок» инъекции препарата проводят в проекции *m. orbicularis oculi* (круговая мышца глаза) в 2-4 точки с каждой стороны в область латеральной части нижнего века в местах максимальной мышечной активности. Точки должны располагаться на расстоянии не менее чем 1 см от наружного угла глаза в местах максимальной мышечной активности.



Рис. 4. Точки введения препарата Миотокс® для разглаживания морщин в периорбитальной области

В каждую точку вводят 1- 3 ЕД препарата, так чтобы суммарная доза препарата с каждой стороны составила 2,5-7,5 ЕД. Максимальная доза не должна превышать 20 ЕД препарата с каждой стороны за одну процедуру. Чтобы не нарушать пропорций лица, необходимо тщательно следить за симметричностью расположения точек введения. Препарат в области «гусиных лапок» не вводится очень низко и глубоко, так как возможно нарушение симметричности углов рта и носогубной складки вследствие диффузии препарата в область *m. zygomaticus major* (большая скуловая мышца).

Коррекция гипертонуса мышц лица и шеи

Оптимальные дозы и число точек инъекций в одну мышцу могут отличаться у разных пациентов, поэтому необходимо выбирать индивидуальный режим дозирования.

Одному пациенту возможно введение препарата в несколько мышц, при этом рекомендуемые дозы для введения препарата не должны быть превышены.

Согласно данным клинических исследований, суммарная доза препарата, которая вводится в мышцы нижней трети лица и шеи составляет не более 132 ЕД, при этом должны соблюдаться рекомендации по дозированию на каждую область/мышцу.

Коррекция гипертонуса мышцы *m.nasalis* (мышцы носа – «кроличьи морщины»)

При наличии выраженных морщин в области спинки носа препарат вводится непосредственно в *m. nasalis* (мышца носовая) с каждой стороны по 1-3 ЕД препарата.

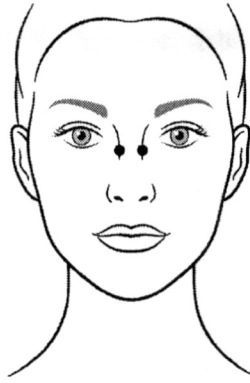


Рис. 5. Точки введения препарата Миотокс® в мышцы носа.

Коррекция гипертонуса мышцы m. levator labii superioris (alaeque nasi)

Мышца, поднимающая верхнюю губу и крыло носа – наличие глубокой носогубной складки в покое или значительное смещение носогубной складки при улыбке. Формирование «десневой» улыбки.

Препарат вводят непосредственно в крыльную часть по 1-2 ЕД препарата с каждой стороны.

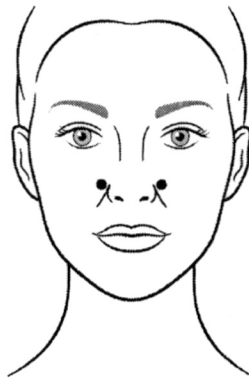


Рис. 6. Точки введения препарата Миотокс® в мышцу, поднимающую верхнюю губу и крылья носа.

Коррекция гипертонуса мышцы m. orbicularis oris (верхняя губа, круговая мышца рта – «кисетные морщины»)

Препарат вводится в виде поверхностных инъекций иглой параллельно поверхности кожи, точки расположены на границе красной каймы верхней губы на расстоянии не менее 1 см от угла рта, исключая зону колонн филтрума. Общая доза: 2-4 ЕД (на всю область коррекции). Количество точек: 2-6 инъекционные точки. Доза на каждую точку: 0,5-1 ЕД.

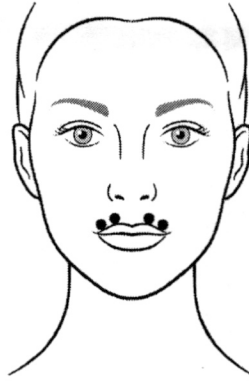


Рис. 7. Точки введения препарата Миотокс® в круговую мышцу рта.

*Коррекция гипертонуса мышцы *m. resorius* (мышца смеха – морщины «улыбки»)*

Препарат вводится в виде поверхностных инъекций иглой параллельно поверхности кожи.

Общая доза: 2-4 ЕД (на всю область коррекции). Количество точек: 2-6 инъекционные точки. Доза на каждую точку: 0,5-1 ЕД.



Рис. 8. Точки введения препарата Миотокс® в мышцу смеха

*Коррекция гипертонуса мышцы *m. depressor anguli oris* (мышца, опускающая угол рта (DAO) – морщины «марионетки»)*

Препарат вводят в виде поверхностных внутримышечных инъекций в нижней трети DAO.

Точки расположены в зоне проекции DAO на 1 см латерально и 1,5 см по направлению вниз от комиссуры рта.

Латеральное направление иглы при введении. Общая доза: 2-4 ЕД на всю область коррекции. Количество точек: 2 инъекционных точки (по 1 с каждой стороны). Доза на каждую точку: 1-2 ЕД.

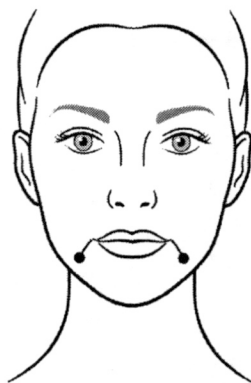


Рис. 9. Точки введения препарата Миотокс® в мышцу, опускающую угол рта.

Коррекция гипертонуса M. mentalis (подбородочная мышца)

Препарат вводят глубокими внутримышечными инъекциями в 2 симметричные точки, которые расположены выше края нижней челюсти, ближе к срединной линии подбородка. Перпендикулярное введение иглы до средней трети иглы в зону проекции *m. mentalis*.
Общая доза: 2-6 ЕД на всю область коррекции. Количество точек: 2 инъекционных точки (по одной с каждой стороны). Доза на каждую точку: 1-3 ЕД.

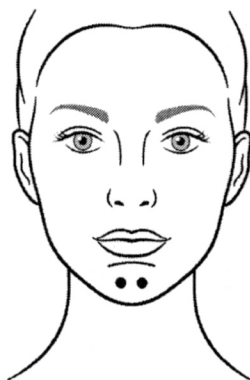


Рис.10. Точки введения препарата Миотокс® в подбородочную мышцу.

Коррекция гипертонуса m. platysma (подкожная мышца шеи (верхняя часть))

Препарат вводят по 1-2 ЕД в каждую точку, количество точек в ряду 3. Общая доза: 6-12 ЕД на всю область коррекции.



Рис.11. Точки введения препарата Миотокс® в подкожную мышцу шеи (верхнюю часть).

Коррекция гипертонуса m. platysma (подкожная мышца шеи – тяжи платизмы)

Препарат вводят поверхностными инъекциями непосредственно в тяжи платизмы. Расстояние между точками – примерно 1,5-2 см. Игла располагается параллельно поверхности.

Общая доза: 30-50 ЕД на всю область введения. Общее количество точек: по необходимости. Доза на каждую точку: 1-2 ЕД.

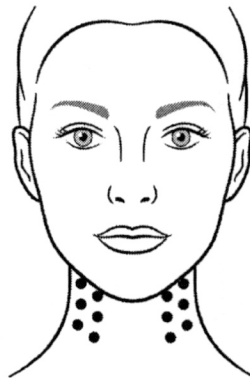


Рис.12. Точки введения препарата Миотокс® в тяжи платизмы.

Коррекция гипертонуса m. masseter и m. temporalis (жевательная и височная мышцы)

- Жевательные мышцы *m. masseter* (жевательная мышца)

Препарат вводят глубокими внутримышечными инъекциями, до ощущения «провала» в капсулу (фасцию) мышцы. Инъекции проводятся одномоментно в *m. masseter* и *m. temporalis*.

Общая доза: 18-30 ЕД на всю область коррекции. Количество точек: 6 инъекционных точек (по 3 с каждой стороны). Доза на каждую точку: 3-5 ЕД.

- *M. temporalis* (височная мышца)

Препарат вводят глубокими внутримышечными инъекциями, до ощущения «провала» в капсулу (фасцию) мышцы. Инъекции проводятся одномоментно в *m. masseter* и *m. temporalis*.

Общая доза: 6-12 ЕД на всю область коррекции. Количество точек: 6 инъекционных точек (по 3 с каждой стороны). Доза на каждую точку: 1-2 ЕД.



Рис.13. Точки введения препарата Миотокс® в жевательную и височную мышцы.
Дозы, схемы и способы введения препарата при лечении фокальной спастичности у детей с детским церебральным параличом:

Раствор препарата Миотокс® вводят иглой размером 23- 26G / 0,60- 0,45 мм.

При лечении фокальной спастичности, ассоциированной с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у детей с детским церебральным параличом, препарат вводят в две точки каждой головки икроножной мышцы (медиальной и латеральной). При поражении одной конечности доза составляет 4 ЕД/кг массы тела. При диплегии общая доза составляет 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. Общая доза не должна превышать 200 ЕД.

Клиническое улучшение проявляется в первые 7-14 дней после инъекции. Препарат вводят повторно при снижении выраженности клинического эффекта наполовину, но не ранее чем через 3 месяца после предшествующей процедуры. Дозу препарата подбирают таким образом, чтобы добиться как минимум 6-месячного интервала между процедурами. Улучшению клинического эффекта от инъекций препарата Миотокс® могут способствовать ортопедическая коррекция, растяжение мышц и физиотерапия.

Общие рекомендации для всех показаний к применению

При неэффективности первой процедуры по сравнению с исходным состоянием при любом вышеописанном лечении через 1 месяц после введения препарата необходимо:

1. Клиническое подтверждение действия токсина на инъецированную мышцу (мышцы), которое может включать электромиографическое (ЭМГ) исследование, выполняемое опытным специалистом в специализированном отделении;
2. Анализ причин неэффективности процедуры, например, неадекватный выбор точек для инъекции, недостаточная доза, неправильная техника инъекции, признаки фиксированной контрактуры, слабость мышц-антагонистов, формирование токсиннейтрализующих антител;
3. Повторная оценка целесообразности лечения ботулиническим токсином типа А;
4. При отсутствии каких-либо нежелательных эффектов, связанных с первым введением препарата, при повторной процедуре должны быть соблюдены следующие условия: коррекция дозы с учетом анализа причин неэффективности предыдущей процедуры; ЭМГ-контроль; интервал между процедурами должен составлять не менее 3 мес.
5. При отсутствии эффекта от введения препарата или снижения его выраженности после повторных инъекций следует рекомендовать другие методы лечения.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Адекватных исследований дозировок в гериатрической популяции не проводилось. Рекомендовано использование наименьшей дозы, необходимой для достижения эффекта, соблюдая наибольший клинически допустимый интервал между введениями. При лечении пожилых пациентов с отягощенным анамнезом и сопутствующей терапией необходимо соблюдать осторожность.

Побочное действие

Указанные побочные эффекты и нежелательные реакции выявлены в ходе клинических исследований, а также опыта применения препаратов, содержащих ботулинический токсин типа А в качестве действующего вещества.

Как правило, нежелательные реакции проявляются в течение первых дней после инъекции и являются преходящими. В редких случаях длительность нежелательных реакций может составлять несколько месяцев и более.

Локальная мышечная слабость отражает ожидаемое фармакологическое действие ботулинического токсина на мышцу. Однако большие дозы могут вызвать слабость мышц помимо непосредственно тех, что локализованы в месте инъекций.

Как и при любой инъекционной процедуре, в месте введения могут отмечаться локальная болезненность, воспаление, парестезии, гипестезии, уплотнение кожи, отечность, эритема, локализованная инфекция, кровотечение и/или гематомы. Связанная с процедурой боль

и/или тревога могут приводить к вазовагальным реакциям, включая транзиторную гипотензию и обмороки.

Описано повышение температуры и возникновение гриппоподобного синдрома.

Указанные ниже побочные эффекты приведены в соответствии с частотой их возникновения и представлены для каждого показания: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($< 1/10$, $\geq 1/100$), нечасто ($< 1/100$, $\geq 1/1000$), редко ($< 1/1000$, $\geq 1/10\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

Блефароспазм

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головокружения, парез мимической мускулатуры, паралич мимической мускулатуры.

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень часто: блефароптоз.

Часто: точечный кератит, лагофтальм, сухость в глазах, фотофобия и повышенное слезоотделение, раздражение глаз.

Нечасто: кератит, эктропион (выворот века), диплопия, энтропион (заворот века), ухудшение и снижение остроты зрения.

Редко: отек века.

Очень редко: язвенный кератит, дефект эпителия роговицы, перфорация роговицы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: экхимозы.

Нечасто: сыпь/дерматит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: раздражение и отек кожи лица.

Нечасто: утомляемость.

Цервикальная дистония (спастическая кривошея)

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Часто: ринит и инфекции верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, гипертонус, гипестезия, сомноленция, головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: диплопия и птоз.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: одышка и дисфония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: дисфагия.

Часто: сухость во рту, тошнота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Очень часто: мышечная слабость.

Часто: скованность и болезненность движений.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто: боль.

Часто: астения, гриппоподобный синдром, общее недомогание.

Нечасто: лихорадка.

Межбровные морщины

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Нечасто: инфекции.

Нарушения психики:

Нечасто: тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, парестезии.

Нечасто: головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: птоз века.

Нечасто: блефариты, боль в глазах, нарушения зрения (включая снижение его остроты).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: тошнота.

Нечасто: сухость во рту.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: экхимозы, эритема, ощущение стянутости кожи.

Нечасто: отечность (лица, век, периорбитальной области), фотосенсибилизация, зуд, сухость кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: локальная мышечная слабость.

Нечасто: мышечные подергивания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: боль в области лица, отек места инъекции, боль/жжение в месте инъекции.

Нечасто: гриппоподобный синдром, астения, лихорадка.

Лобные морщины

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Часто: ОРВИ.

Нарушения психики:

Часто: чувство напряженности.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: птоз брови, головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень часто: отек век.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: зуд лба.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: боль в области лба, гриппоподобный синдром.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

Очень часто: синяки/кровоизлияния.

Периорбитальные морщины

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Часто: гриппоподобный синдром.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: опущение латеральной части верхнего века, отек века.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: геморрагии в месте инъекции.

Нечасто: боль в месте инъекции, парестезии.

Примечание: геморрагии и боль в месте инъекции связаны с процедурой инъекции.

Коррекция гипертонуса мышц лица и шеи

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: боль в месте инъекции, гематома в месте инъекции.

Нечасто: общая утомляемость, эритема, зуд и чувство дискомфорта в месте инъекции, припухлость лица.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: слабость мышц шеи, скелетно-мышечная скованность (слабость улыбки), слабость жевательных мышц, мышечное утомление (утомляемость жевательной мускулатуры).

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головная боль, парестезия, гипестезия (онемение губ), сомноленция (сонливость), головокружение.

Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности

В клинических исследованиях препарата Миотокс® побочных явлений выявлено не было. Возможные побочные реакции на основании предшествующего опыта применения препаратов ботулинического токсина А.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Очень часто: вирусные инфекции и инфекционный отит.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: сомноленция, нарушения походки и парестезии.

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани:

Часто: сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: миалгия, мышечная слабость и боли в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: недержание мочи при напряжении.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

Часто: падения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: недомогание, боль в месте инъекции и астения.

Передозировка

Симптомы передозировки ботулиническим токсином проявляются через некоторое время после инъекции.

Чрезмерные дозы могут вызвать локальный или дистанционный, генерализованный и нейромышечный паралич.

В случае передозировки при инъекции или случайном приеме внутрь пациент должен находиться под медицинским контролем в течение нескольких недель с целью наблюдения возможных симптомов увеличения мышечной слабости, локальной или удаленной от места инъекции, и которые могут включать: птоз, диплопию, дисфагию, расстройство речи, общую слабость или дыхательную недостаточность. Необходимо предусмотреть возможность оказания немедленной медицинской помощи, в том числе в условиях стационара.

В случае поражения мышц глотки и пищевода может произойти аспирация с последующим развитием аспирационной пневмонии.

При параличе дыхательных мышц необходимо проведение интубации и перевод на искусственную вентиляцию легких до улучшения состояния пациента. В дополнение к другим мерам общего поддерживающего лечения может потребоваться проведение трахеостомии и продолжительная искусственная вентиляция.

При передозировке введение противоботулинической сыворотки (антитоксина) целесообразно в течение первых 3 часов. Однако введение сыворотки не способно купировать уже развившиеся к моменту ее введения клинические эффекты ботулинического токсина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эффект ботулинического токсина типа А может усиливаться при одновременном применении с антибиотиками группы аминогликозидов, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов или спектиномицина, а также с другими лекарственными средствами, влияющими на нейромышечную передачу (например, миорелаксантами).

Эффект препарата может быть снижен действием производного 4-аминохинолина. Эффект введения различных серотипов ботулинического нейротоксина одновременно или с интервалом в несколько месяцев неизвестен. Возможно усугубление нейромышечной слабости при введении другого ботулинического токсина до исчезновения эффектов ранее введенного ботулинического токсина.

Исследования по лекарственному взаимодействию не проводились. Клинически значимых случаев лекарственного взаимодействия не описано.

Особые указания

Инъекции препарата Миотокс® должен проводить врач высокой квалификации, прошедший курс специальной подготовки в лечении подобных состояний ботулиническим токсином типа А.

Препарат применяется в специализированных медицинских учреждениях, а также амбулаторно в условиях процедурного кабинета при наличии средств противошоковой терапии. Препарат хранится в отдельной закрытой маркированной коробке в холодильнике. Оставшийся после проведения инъекций неиспользованный раствор препарата, а также вспомогательные инструменты и материалы, находившиеся в контакте с препаратом (шприцы, иглы и т.д.), должны быть утилизированы в соответствии с действующими правилами уничтожения биологических отходов.

Рекомендуемые дозы и частота введения препарата не должны быть превышены в связи с потенциальным риском передозировки, чрезмерной мышечной слабости, дистантного распространения токсина и формирования нейтрализующих антител. При первичном курсе

лечение необходимо начинать с самой минимальной рекомендуемой дозы для конкретного показания к применению.

Врачи и пациенты должны быть осведомлены, что побочные реакции могут возникнуть, несмотря на хорошую переносимость предыдущих инъекций. Необходимо соблюдать осторожность и внимательность при каждой процедуре.

Были зарегистрированы побочные эффекты, связанные с распространением токсина от места введения, иногда с летальным исходом, связанным в некоторых случаях с дисфагией, пневмонией и/или выраженной мышечной слабостью. Данные симптомы согласуются с механизмом действия ботулинического токсина и появляются в период от нескольких часов до нескольких недель после инъекции. Риск возникновения этих побочных эффектов наиболее высок у пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию данных симптомов, в том числе у детей и взрослых, получающих лечение по поводу спастичности в высоких дозах.

Пациенты, получающие препарат в терапевтических дозах, могут также испытывать выраженную мышечную слабость.

К пожилым и ослабленным пациентам следует относиться с осторожностью.

Следует оценить соотношение риска и пользы для конкретного пациента, прежде чем приступать к лечению препаратом Миотокс®.

Было сообщено о дисфагии, последовавшей за инъекциями в участки помимо мышц шеи.

Следует применять с крайней осторожностью и под постоянным контролем у пациентов с субклиническими или клиническими признаками нарушения нервно-мышечной передачи, например, при миастении гравис или миастеноподобных синдромах, у больных с периферическими моторными нейропатическими заболеваниями (например, боковым амиотрофическим склерозом или моторной нейропатией), а также у пациентов с сопутствующей неврологической патологией. Эти пациенты могут иметь повышенную чувствительность к данной группе препаратов даже в терапевтических дозах, что может приводить к развитию выраженной мышечной слабости и высокому риску возникновения клинически значимых системных эффектов, включая тяжелую дисфагию и нарушения дыхания. В таких случаях ботулинический токсин должен быть использован под контролем специалиста и только тогда, когда польза от лечения превышает риск. Больные с дисфагией и аспирацией в анамнезе должны лечиться с особой осторожностью.

При проведении инъекций в область лица у пациентов с высокой степенью миопии, закрытоугольной глаукомой введение препарата определяется по результатам заключения офтальмолога. Редкое моргание, связанное с введением ботулинического токсина в круговую мышцу глаза, может приводить к возникновению патологических изменений

роговицы, персистирующим дефектам эпителия, особенно у пациентов с патологией VII пары черепно-мозговых нервов, и требует дальнейшего наблюдения у специалиста. Следует тщательно изучить чувствительность роговицы глаз, которые были ранее оперированы, избегать введения препарата в область нижнего века для профилактики развития выворота века, а также активно лечить любые дефекты эпителиального покрова. Для этого могут применяться капли с защитными свойствами, мази, терапевтические мягкие контактные линзы, закрытие глаза повязкой или другим способом.

В мягких тканях век легко возникают экхимозы. Для снижения частоты их появления необходимо легко надавить на место инъекции сразу после введения препарата.

При отягощенном аллергологическом анамнезе, особенно при наличии у пациента повышенной чувствительности к препаратам, содержащим белки, следует учитывать риск возникновения аллергической реакции при оценке возможной пользы лечения.

Препарат необходимо с осторожностью применять в следующих случаях:

- При выраженной асимметрии лица.
- При птозе, дерматохалазисе.
- Глубоких рубцах.
- У пациентов с плотной кожей или при отсутствии значительного сглаживания вертикальных мимических межбровных морщин при механическом растяжении кожи.

Пациентам и лицам, осуществляющим уход, следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае возникновения нарушений глотания, речи и дыхания.

Пневмоторакс, связанный с процедурой инъекции, наблюдался после введения препаратов ботулотоксина в область грудной клетки. Необходимо соблюдать осторожность, проводя инъекции в области легких (особенно их верхушек) или других легкоранимых анатомических структур.

Как и при любом методе лечения, дающем ранее обездвиженным пациентам возможность вернуться к физической активности, пациента следует предупредить о важности восстанавливать активность постепенно.

Перед инъекцией препарата Миотокс® необходимо уточнить анатомию соответствующих областей и любые изменения анатомии в результате предшествовавших операций; следует избегать инъекций в легкоповреждаемые анатомические структуры.

Серьезные побочные реакции, в том числе со смертельным исходом, отмечались у пациентов, которым препарат ботулотоксина вводился по неутвержденным показаниям – инъекции препарата непосредственно в слюнные железы, оро-лингво-фарингеальную

область, пищевод и желудок. У некоторых пациентов была предшествующая дисфагия или выраженная слабость.

О развитии серьезных и/или немедленных реакций гиперчувствительности на фоне применения препаратов ботулотоксина А, таких как анафилаксия, сывороточная болезнь, крапивница, отек мягких тканей или диспноэ, сообщалось нечасто. Реакции были зарегистрированы как в случае монотерапии препаратом ботулотоксина А, так и при применении его в сочетании с другими препаратами, способными вызвать подобные симптомы.

В случае развития таких реакций дальнейшее введение препарата должно быть прекращено и немедленно начата соответствующая медикаментозная терапия, в частности эпинефрином. Описывался один случай анафилаксии с летальным исходом после инъекции препарата ботулотоксина, разведенного ненадлежащим образом с использованием 5 мл 1%-ного лидокаина.

Как и при любых инъекциях, могут наблюдаться осложнения, связанные с процедурой. Инъекции могут приводить к локальным инфекциям, болезненности, воспалению, парестезии, гипестезии, повышенной чувствительности, отеку, эритеме, кровотечениям / гематомам. Связанная с инъекцией боль и/или тревога могут приводить к вазовагальным реакциям, например, обморокам, артериальной гипотензии и др.

Необходимо соблюдать осторожность при слабости или атрофии мышц, в которые планируется введение препарата.

Описаны нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, включая аритмии и инфаркт миокарда, в некоторых случаях с летальным исходом. У части этих пациентов изначально присутствовали факторы риска, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы.

Отмечались впервые появившиеся или повторные пароксизмы, как правило, у предрасположенных к этим состояниям больных. Точная связь между этими явлениями и введением токсина не установлена. Припадки отмечали преимущественно среди больных ДЦП.

Формирование нейтрализующих антител к ботулиническому токсину может снижать эффективность препарата за счет инактивации биологической активности токсина. По данным клинических исследований, введение препарата с большей частотой и в больших дозах может приводить к росту случаев формирования антител. Потенциальное формирование антител может быть минимизировано путем введения наименьших эффективных доз с максимальными клинически допустимыми интервалами между инъекциями.

Клинические флюктуации при повторном применении препарата Миотокс® (как и для всех ботулинических токсинов) могут быть результатом различий в технике разведения препарата, интервалах между инъекциями и инъекируемых мышцах, а также небольших колебаний значений активности препарата, определяемой биологическим методом.

Примечание. При назначении препарата Миотокс® следует учитывать, что единицы действия препарата являются специфическими и не могут сравниваться с таковыми других препаратов, содержащих ботулинический токсин.

Пациентам с цервикальной дистонией

Пациенты со спастической кривошеей должны быть проинформированы о возможности развития дисфагии различной степени выраженности: от легкой до тяжелой. Дисфагия может сохраняться от 2 до 3 недель после введения препарата, было сообщено о случае сохранения дисфагии до 5 месяцев. Дисфагия может явиться потенциальной причиной аспирации, диспноэ, требующих интубации. В редких случаях возможно развитие аспирационной пневмонии с летальным исходом.

Показано, что группу повышенного риска развития дисфагии составляют больные со сниженной массой мышц шеи, а также которым препарат вводится в грудинно-ключично-сосцевидные мышцы с обеих сторон. Развитие дисфагии связывают с проникновением токсина в мышечный слой стенки пищевода. Введение препарата в мышцу, поднимающую лопатку, может быть связано с повышением риска развития инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и дисфагии.

Дисфагия может вносить вклад в ограничение поступления в организм пищи и воды, что приводит к потере массы тела и дегидратации. Группу повышенного риска развития дисфагии после введения препарата составляют пациенты с субклинической дисфагией.

Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности

В рамках спонтанных сообщений о летальном исходе аналогичного препарата в качестве его причины называется аспирационная пневмония, которая развивается в редких случаях после лечения ботулиническим токсином детей с тяжелым детским церебральным параличом, включая применение по неодобренным показаниям (в области шеи). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Миотокс® детям с тяжелыми неврологическими нарушениями, дисфагией, заболеванием легких или недавно перенесших аспирационную пневмонию. Лечение пациентов с изначально плохим состоянием здоровья должно осуществляться только тогда, когда потенциальная польза для конкретного пациента перевешивает риски.

Коррекция вертикальных морщин шеи

Для профилактики развития дисфагии, дисфонии следует избегать введения в латеральные тяжи платизмы более 2 ЕД и частых точек (более 2 на тяж). Рекомендуется избегать применения высоких доз препарата Миотокс® в области шеи у пациентов с астеничным телосложением (с низким индексом массы тела (менее 18,5 кг/м²)).

В течение 5 дней после введения препарата рекомендуется исключить горячие компрессы, массаж, пилинг в области шеи; активные физические нагрузки – занятия различными видами спорта, интенсивная работа на дому; посещение бани, сауны, солярия.

Утилизация препарата:

Сразу же после проведения инъекции оставшийся раствор препарата во флаконе и в шприце необходимо инактивировать разбавленным раствором гипохлорита натрия, содержащим 1%-ный активный хлор (в течение не менее 18 ч), или при помощи автоклавирования при температуре (120 ± 2) °С, давление пара 0,11 МПа (или 1,1 атм.), время выдержки (45 ± 2) мин. Пролитый раствор препарата вытирают абсорбирующей салфеткой, смоченной в разбавленном растворе гипохлорита натрия.

Дезинфекцию необходимо проводить согласно установленным требованиям. Все вспомогательные материалы, находившиеся в контакте с раствором препарата, должны быть утилизированы способами, предусмотренными для уничтожения биологических отходов, или в соответствии со стандартной больничной практикой.

В случае контакта препарата с кожей нужно смыть раствор большим количеством воды. В случае попадания препарата в глаза нужно тщательно промыть их водой или раствором для промывания глаз. Раны, порезы и царапины в случае попадания в них препарата нужно тщательно промыть водой.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Миотокс® способен приводить к астении, мышечной слабости, головокружению и расстройствам зрения. В случае развития таких симптомов может создаваться опасность при управлении автомобилем или работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения 100 ЕД.

Первичная упаковка

По 1 мл во флаконах из стекла 1-го гидролитического класса, укупоренных резиновыми пробками, и завальцованных комбинированными колпачками. На флакон наносят этикетку.

Вторичная упаковка

1 флакон помещен в контурную ячейковую упаковку, которую вкладывают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С включительно. Замораживание не допускается.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия транспортирования

При температуре от 2 до 8 °С включительно. Замораживание не допускается.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, и организация, принимающая претензии на территории РФ:

ООО «Иннофарм», 115093, Российская Федерация, г. Москва, ул. Павловская, д.6, эт.2, пом. 1А, ком.10.

Тел: 8(499)964-16-00.

Производитель: Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)), Россия, г. Москва, поселение Московский, п. Института полиомиелита, влд. 8.

Представитель компании



Агафонова М.А.