

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

БОТОКС®

Регистрационный номер: П N 011936/01

Торговое наименование: Ботокс®

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование:

Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс

Лекарственная форма:

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

Состав (на 1 флакон):

действующее вещество:

ботулинический токсин типа А - гемагглютинин комплекс 100 ЕД

вспомогательные вещества:

альбумин человека сывороточный 0,5 мг

натрия хлорид 0,9 мг

Описание:

Высушенное вещество белого цвета в виде едва заметной пленки, расположенной на дне флакона

Фармакотерапевтическая группа:

Периферический миорелаксант

Код АТХ: M03AX01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Ботулинический токсин типа А блокирует периферический выброс ацетилхолина в пресинаптических холинергических нервных окончаниях путем расщепления SNAP-25, белка, принимающего участие в процессе экзоцитоза ацетилхолина из везикул, расположенных в нервных окончаниях.

После инъекции происходит первоначальное быстрое высокоаффинное связывание токсина со специфичными клеточными рецепторами. За этим следует трансфер токсина через плазматическую мембрану с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. Финальный этап – высвобождение токсина в цитозоль. Этот процесс сопровождается постепенным ингибированием высвобождения ацетилхолина.

Клинические признаки проявляются в течение 2-3 дней, причем максимальный эффект наблюдается в течение 5-6 недель после инъекции. Клинические данные свидетельствуют о том, что Ботокс® уменьшает боль и нейрогенное воспаление и повышает температурный болевой порог кожи в модели капсаицин-индуцированной тригеминальной сенситизации.

Восстановление нервно-мышечной передачи происходит обычно в течение 12 недель после инъекции в результате регенерации нервных терминалей и восстановления связей с концевыми пластинами.

После интратетрузной инъекции Ботокс® воздействует на эфферентные пути детрузорной активности посредством ингибирования высвобождения ацетилхолина. Кроме того, Ботокс® может ингибировать афферентные нейротрансмиттеры и сенсорные пути.

Фармакокинетика

Исследования распределения, проведенные на крысах, демонстрируют медленную мышечную диффузию ¹²⁵I-комплекса ботулинического нейротоксина А в икроножную мышцу после инъекции, затем быстрый системный метаболизм и выделение с мочой. Количество меченого изотопом материала в мышце сокращалось за период полувыведения, равный примерно 10 часам. В точке инъекции радиоактивность была связана с большими молекулами протеина, а в плазме крови – с малыми молекулами, что свидетельствует о быстром системном метаболизме субстрата. В течение 24 часов после введения дозы 60% радиоактивности было выведено с мочой. Токсин, вероятно, разрушается протеазами и молекулярные компоненты метаболизируются обычными путями метаболизма.

Классических исследований абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения активной субстанции не проводили в связи с природой данного препарата.

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

Можно полагать, что имеет место небольшое системное распределение терапевтических доз препарата Ботокс®. Клинические исследования с использованием электромиографии отдельных волокон показали увеличение электрофизиологической нервно-мышечной активности в мышцах, удаленных от

точки инъекции, которое не сопровождалось никакими клиническими признаками или симптомами.

В терапевтических дозах Ботокс® не проникает через гематоэнцефалический барьер. Антитела к ботулиническому токсину типа А могут формироваться после повторных инъекций в 1-5% случаев. Продукция антител способствует введению 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

- блефароспазм,
- гемифациальный спазм,
- цервикальная дистония (спастическая кривошея),
- фокальная спастичность:
 - ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении,
 - запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт,
 - голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт,
- страбизм (косоглазие),
- дисфункция мочевого пузыря:
 - идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинергической терапии.
 - недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцервикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза,
- облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости,
- временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие:

- гиперчувствительность в анамнезе к любому компоненту препарата;
- воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций);
- острая фаза инфекционных заболеваний;
- беременность и грудное вскармливание;

Блефароспазм и коррекция морщин верхней трети лица:

- выраженный гравитационный птоз тканей лица;
- выраженные «грыжи» в области верхних и нижних век;

Коррекция морщин верхней трети лица:

- миастения гравис или синдром Ламберта-Итона

Дисфункция мочевого пузыря:

- инфекция мочевыводящих путей на момент лечения;
- острая задержка мочи на момент лечения в отсутствие стандартной катетеризации;
- отказ/неспособность пациента пройти при необходимости катетеризацию мочевого пузыря после лечения.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- у пожилых пациентов с отягощенным анамнезом и сопутствующей лекарственной терапией;
- у больных, имеющих дисфагию и аспирацию в анамнезе;
- у детей с тяжелыми неврологическими нарушениями, дисфагией, заболеванием легких или недавно перенесших аспирационную пневмонию;
- у пациентов с отягощенным анамнезом;
- при наличии воспаления в местах предполагаемых инъекций или 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);
- при введении препарата в непосредственной близости от легких, особенно их верхушек;
- у больных, имеющих высокий риск развития закрытоугольной глаукомы, включая анатомическое сужение угла передней камеры.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Контролируемые исследования ботулинического токсина типа А с участием беременных женщин не проводились. Результаты исследований у животных выявили наличие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека не определен. Ботокс® не следует применять во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих надежную контрацепцию, за исключением случаев крайней необходимости.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли Ботокс® в грудное молоко. Во время грудного вскармливания применение препарата Ботокс® не может быть рекомендовано.

Влияние на репродуктивную функцию

Не получено данных о влиянии ботулинического токсина типа А на репродуктивную функцию женщин. Результаты исследований репродуктивной функции у самцов и самок крыс продемонстрировали снижение фертильности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детальные рекомендации по применению и дозировкам указаны для каждого конкретного показания ниже.

Лечение препаратом Ботокс® должно осуществляться только врачами соответствующей квалификации, прошедшими специальную подготовку для проведения данного вида лечения с использованием требуемых инструментов. Диагностирование хронической мигрени и лечение ее препаратом Ботокс® осуществляются исключительно под наблюдением неврологов, которые являются специалистами в лечении хронической мигрени. Инъекции могут проводиться в амбулаторных условиях.

При начале терапии необходимо использовать минимальные рекомендуемые дозы. При последующих курсах инъекций эта доза может быть постепенно увеличена до максимальной рекомендованной дозы, если это необходимо. При лечении взрослых больных по одному или более показаниям максимальная кумулятивная доза, как правило, не должна превышать 360 ЕД при соблюдении 3 месячного интервала.

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. Оптимальные дозы должны подбираться с помощью титрации, но рекомендуемая максимальная доза препарата не должна быть превышена.

Правила приготовления и хранения раствора для инъекций

Приготовление раствора для инъекций и набор раствора в шприц следует проводить на рабочей поверхности, покрытой бумажным полотенцем, что дает возможность быстро удалить пролитый препарат. Растворение препарата Ботокс® производят только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций, выполняя следующие действия: флакон с препаратом помещают на рабочую поверхность (как указано выше), снимают с него защитную пластиковую крышечку, верхнюю часть алюминиевого колпачка вместе с резиновой пробкой обрабатывают спиртом. Затем резиновую пробку прокалывают стерильной иглой размером 23-25 G и вводят необходимое количество растворителя во флакон. Если не наблюдается втягивания растворителя во флакон под действием вакуума, флакон не используют.

Инструкция по разведению содержимого флаконов препарата Ботокс® для лечения идиопатической гиперактивности мочевого пузыря:

1. Растворить содержимое флакона 100 ЕД препарата Ботокс® в 10 мл стерильного физиологического раствора без консервантов (натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%) и осторожно перемешать.

2. Набрать 10 мл полученного раствора из флакона в шприц ёмкостью 10 мл.

В результате вы получите один шприц ёмкостью 10 мл, содержащий 100 ЕД разведённого препарата Ботокс®. Использовать сразу после разведения в шприце. Утилизировать неиспользованный физиологический раствор.

Инструкция по разведению содержимого флаконов препарата Ботокс® для лечения недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора:

1. Приготовить два флакона препарата Ботокс® 100 ЕД.

2. Растворить содержимое флаконов, вводя в каждый по 6 мл стерильного физиологического раствора без консервантов (натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%) и осторожно перемешать.

3. Набрать по 4 мл полученного раствора из каждого флакона в каждый из двух шприцев ёмкостью 10 мл.

4. Набрать по 2 мл, оставшихся в каждом из флаконов, в третий шприц ёмкостью 10 мл.

5. Для завершающего разведения прибавить по 6 мл стерильного физиологического раствора без консервантов (натрия хлорид раствор для инъекций 0,9%) в каждый из трех шприцев ёмкостью 10 мл и осторожно перемешать.

В результате вы получите три шприца ёмкостью 10 мл, содержащих суммарно 200 ЕД разведенного препарата Ботокс®. Использовать сразу после разведения в шприце. Утилизировать неиспользованный физиологический раствор.

Таблица 1 Растворение препарата Ботокс® для применения по другим показаниям:

Итоговая доза (ЕД в 0,1 мл)	Количество растворителя (натрия хлорида раствора для инъекций 0,9%), добавленного во флакон (мл)
20	0,5
10	1
5	2
4	2,5
2,5	4
1,25	8

Растворитель во флакон (см. таблицу выше) следует прибавлять аккуратно: легкими вращательными движениями флакона смешивая лиофилизат с растворителем. Активное встряхивание флакона и образование пены могут привести к денатурации препарата. Готовый раствор представляет собой прозрачную, бесцветную или слегка

желтоватую жидкость без видимых посторонних включений; может наблюдаться легкая опалесценция.

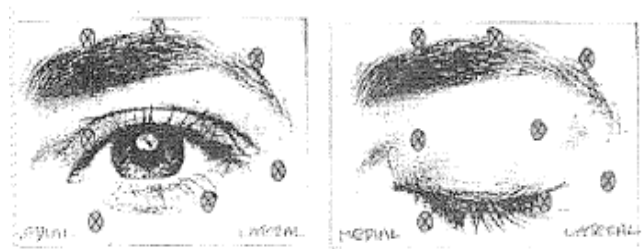
Раствор препарата Ботокс® может храниться в холодильнике при температуре 2-8°C в течение 24 часов в оригинальном флаконе. На этикетке необходимо записать дату и время разведения. После разведения препарат должен быть использован в течение 24 часов при условии правильного хранения. Неиспользованный раствор должен быть утилизирован (см. раздел Особые указания).

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

Доза препарата Ботокс® и точки для инъекций определяются индивидуально у каждого пациента в соответствии с выраженностью и локализацией мышечной гиперактивности. В некоторых случаях для более точного установления локализации патологического процесса используется электромиография (ЭМГ).

Лечение блефароспазма и гемифациального спазма

Раствор препарата Ботокс® вводят иглой размером 27-30G/0,40-0,30мм. Для лечения двустороннего блефароспазма препарат вводят поверхностно в верхнее веко в медиальный и латеральный отделы круговой мышцы глаза и в нижнее веко в латеральный отдел круговой мышцы глаза. Другие точки для инъекции: претарзальная часть круговой мышцы глаза, область бровей и область лба (при влиянии возникающего в ней спазма на зрение).



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. Начальная доза составляет 1,25-2,5 ЕД препарата в каждую точку введения. Суммарная начальная доза не должна превышать 25 ЕД с каждой стороны. Эффект от действия препарата проявляется в течение первых трех дней после процедуры и достигает максимальной выраженности через 1-2 недели после нее. Продолжительность эффекта от действия препарата достигает 3 месяцев, после чего процедуру можно повторить.

Если эффект от первоначального лечения расценивается как недостаточный, при повторном введении препарата дозу можно увеличить не более, чем вдвое. Однако, введение более 5 ЕД препарата в каждую точку инъекции не сопровождается существенным улучшением клинического эффекта.

При лечении блефароспазма суммарная доза препарата Ботокс® за 12 недель не должна превышать 100 ЕД.

Лечение пациентов с гемифациальным спазмом осуществляют так же, как и при одностороннем блефароспазме, при необходимости инъекции препарата проводят также в другие пораженные мышцы лица. Суммарная доза препарата Ботокс® при лечении гемифациального спазма должна быть такой же как при блефароспазме.

Безопасность и эффективность препарата Ботокс® в лечении блефароспазма и гемифациального спазма у детей (в возрасте до 12 лет) не продемонстрированы.

Лечение цервикальной дистонии (спастической кривошеи)

Раствор препарата Ботокс® вводят иглой размером 25-30G/0,50-0,30мм.

В клинических исследованиях, проводившихся с целью установления безопасности и эффективности препарата при цервикальной дистонии, дозы разведенного препарата Ботокс® варьировали от 140 до 280 ЕД. Также имеются данные об использовании доз от 95 до 360 ЕД (средняя доза примерно 240 ЕД).

Как и при любом медикаментозном лечении, для пациентов, не получавших ранее терапии ботулиническим токсином, в качестве начальной дозы должна использоваться минимальная эффективная доза. Доза, вводимая в каждую точку, не должна быть более 50 ЕД. В грудинно-ключично-сосцевидную мышцу вводят не более 100 ЕД препарата. Для уменьшения риска дисфагии не рекомендуется двухстороннее введение препарата в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу. Суммарная доза препарата во время первой процедуры не должна превышать 200 ЕД, при последующих курсах дозу корректируют с учетом ответа на начальное лечение. При любом разовом введении не следует превышать общую дозу 300 ЕД. Оптимальное количество точек для инъекции зависит от размера мышцы.

При лечении спастической кривошеи препарат вводят в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу на стороне, противоположной ротации, и в ременную мышцу на стороне ротации.

В случаях, сопровождающихся подъемом плеча, препарат должен быть введен дополнительно в трапециевидную мышцу и мышцу поднимающую лопатку на стороне поражения.

При наклоне головы назад препарат вводят в ременные и трапециевидные мышцы с обеих сторон. При наклоне головы вперед препарат вводят в грудинно-ключично-сосцевидные мышцы с обеих сторон.

Клиническое улучшение проявляется в течение первых двух недель после инъекции препарата. Наиболее выраженный клинический эффект достигается приблизительно через 6 недель после инъекции. Продолжительность клинического эффекта в среднем достигает 12 недель, после чего, при необходимости, лечение может быть повторено. Интервалы между сеансами терапии менее 10 недель не рекомендуются.

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

Безопасность и эффективность препарата Ботокс® в лечении спастической кривошеи у детей (в возрасте до 12 лет) не продемонстрированы.

Лечение фокальной спастичности у детей с детским церебральным параличом

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

При лечении спастичности и эквино-варусной деформации стопы у детей с детским церебральным параличом раствор препарата вводят в 2 точки каждой головки икроножной мышцы (медиальной и латеральной). При гемиплегии препарат можно вводить в мышцы-сгибатели предплечья, при перекрещивании бедер – дополнительно в приводящие мышцы бедра. При гемиплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность. При диплегии начальная рекомендованная 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 Ботокс® могут способствовать ортопедическая коррекция, растяжение мышц и физиотерапия.

Лечение фокальной спастичности запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт

Раствор препарата Ботокс® вводят иглой размером 25G, 27G или 30G. Длина иглы должна выбираться на основании глубины локализации мышцы.

Для установления локализации мышц, вовлеченных в патологический процесс, можно использовать ЭМГ-контроль или методы стимуляции нервных волокон. Введение препарата в несколько точек может способствовать более равномерному распределению его в мышце, что особенно оправдано при введении препарата в крупные мышцы.

Подбор точной дозы препарата и числа точек для инъекций необходимо проводить индивидуально в соответствии с размерами, числом и локализацией вовлеченных в патологический процесс мышц, выраженностью спастичности, наличием локальной мышечной слабости и характером ответа пациента на предшествовавшее лечение.

Таблица 2. Дозы препарата Ботокс® при введении в мышцы кисти

Мышца	Суммарная доза; Число точек для инъекции
Глубокий сгибатель пальцев	15-50 ЕД; 1-2 точки
Поверхностный сгибатель пальцев	15-50 ЕД; 1-2 точки
Лучевой сгибатель запястья	15-60 ЕД; 1-2 точки
Локтевой сгибатель запястья	10-50 ЕД; 1-2 точки
Мышца, приводящая большой палец кисти	20 ЕД; 1-2 точки
Длинный сгибатель большого пальца кисти	20 ЕД; 1-2 точки

В клинических исследованиях на один курс лечения использовали дозы от 200 до 240 ЕД, распределенные между выбранными мышцами.

В контролируемых клинических исследованиях пациентов наблюдали в течение 12 недель после одного курса лечения. Улучшение мышечного тонуса отмечалось в течение 2 недель, максимальный эффект обычно отмечался в течение 4-6 недель. В открытом неконтролируемом дополнительном исследовании большинству пациентов проводили повторные инъекции через 12-16 недель после начального введения, когда действие препарата на мышечный тонус уменьшилось. Максимальная суммарная доза для таких пациентов, получивших 4 курса инъекций в течение 54 недель, составляла 960 ЕД.

Изменение степени и характера мышечной спастичности перед повторным введением препарата могут потребовать коррекции дозы препарата Ботокс® и определения новых точек для инъекции. Необходимо использовать минимальную эффективную дозу.

У больных с фокальной спастичностью Ботокс® используется в комбинации со стандартной схемой лечения. Препарат не предназначен для использования в качестве замены этих методов лечения.

Лечение фокальной спастичности голенистопа у пациентов, перенесших инсульт

Раствор препарата Ботокс® вводят иглой размером 25G, 27G или 30G. Длина иглы должна выбираться на основании глубины локализации мышцы.

Для установления локализации мышц, вовлеченных в патологический процесс, рекомендуется использовать ЭМГ-контроль, стимуляцию нервных волокон или УЗИ. Точная дозировка должна определяться на индивидуальной основе в соответствии с размерами, количеством и расположением мышц, вовлеченных в патологический процесс, тяжестью спастичности, мышечной слабости и реакции пациента на предыдущее лечение.

На рисунке указаны точки инъекций для введения при спастичности нижней конечности:



1. Медиальная головка икроножной мышцы
2. Латеральная головка икроножной мышцы
3. Камбаловидная мышца
4. Задняя большеберцовая мышца

Рекомендованная терапевтическая доза при спастичности нижней конечности, затрагивающей голеностопную область составляет 300 ЕД, распределенных на три мышцы.

Таблица 3. Дозы препарата Ботокс® при лечении спастичности нижней конечности:

Мышца	Суммарная доза; Число точек для инъекции
Икроножная:	
Медиальная головка	75 ЕД; 3 точки инъекций
Латеральная головка	75 ЕД; 3 точки инъекций
Камбаловидная	75 ЕД; 3 точки инъекций
Задняя большеберцовая	75 ЕД; 3 точки инъекций

При условии, что врач сочтет целесообразным, повторная процедура должна быть проведена, когда уменьшится клинический эффект от предыдущей инъекции, но не ранее чем через 12 недель после нее.

Лечение страбизма (косоглазия)

Раствор препарата Ботокс® вводят иглой размером 27G.

Ботокс® вводится в мышцы глазного яблока под ЭМГ-контролем. Для подготовки глаза к инъекции Ботокс® рекомендуется закапывание в конъюнктивальный мешок нескольких капель местного анестетика и деконгестанта за несколько минут до проведения процедуры.

При небольших отклонениях глазного яблока используют минимальные дозы препарата, при лечении более выраженного отклонения дозу увеличивают.

Начальные дозы:

- При введении в мышцы, осуществляющие вертикальные движения глазного яблока (верхнюю и нижнюю прямые мышцы) и при горизонтальном косоглазии менее 20 призматических диоптрий: от 1,25 до 2,5 ЕД для любой мышцы.
- При горизонтальном косоглазии от 20 до 50 призматических диоптрий: от 2,5 до 5 ЕД для любой мышцы.
- При параличе отводящего нерва (VI нерва), сохраняющегося в течение 1 месяца и более: от 1,25 до 2,5 ЕД в медиальную прямую мышцу.

Первоначальный эффект отмечается через 1-2 дня после процедуры, нарастает в течение первой недели, сохраняется в течение 2-6 недель и постепенно уменьшается в те же временные сроки. Описаны редкие случаи сохранения эффекта в течение более чем 6 месяцев.

Приблизительно половине пациентов после первой инъекции препарата требуется его повторное введение в связи с неадекватным клиническим ответом мышц на первую процедуру или ввиду механических факторов: значительного отклонения или ограничения подвижности глазных яблок, а также при невозможности стабилизировать положение глаз за счет моторного компонента бинокулярного слияния (фузии).

Рекомендуется обследовать больных через 7-14 дней после каждой инъекции для оценки эффекта от процедуры.

Пациентам, у которых наблюдалось адекватное расслабление мышцы-мишени при первичном курсе терапии, дозу препарата при повторном введении оставляют без изменения.

У пациентов с неполной релаксацией мышцы-мишени при последующем введении дозу препарата можно увеличить максимум до двукратной от первоначальной. Повторное введение препарата не следует осуществлять до угасания клинического эффекта от предыдущей процедуры, что выражается в стойком восстановлении функции инъецированных и расположенных вблизи них мышц.

Максимальная рекомендованная доза для однократного введения в любую мышцу при лечении косоглазия составляет 25 ЕД.

Лечение дисфункции мочевого пузыря

На момент лечения необходимо исключить инфекцию мочевыводящих путей.

Профилактическая антибактериальная терапия назначается в течение 1-3 дней перед лечением, в день лечения и в течение 1-3 дней после лечения. Рекомендуется прекратить прием антиагрегантных препаратов не менее чем за 3 дня до инъекции. Пациентам, получающим антикоагулянты, необходимо провести соответствующие мероприятия по снижению риска кровотечения.

Введение препарата Ботокс® для лечения недержания мочи должны проводить только врачи, имеющие опыт диагностики и лечения дисфункций мочевого пузыря (например, урологи или урогинекологи).

Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря:

Перед введением препарата возможно проведение интравезикальной инстилляции разбавленного раствора местного анестетика, обладающего седативным эффектом, или не обладающего таким эффектом. Перед проведением интравезикальной инстилляции местного анестетика необходимо опорожнить мочевой пузырь и промыть его стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.

Рекомендуемая доза препарата Ботокс® составляет 100 ЕД в виде 0,5 мл (5 ЕД) инъекций в 20 точек детрузора.

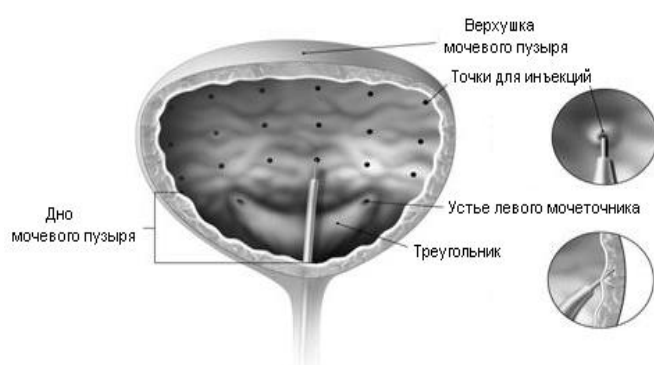
Разведенный Ботокс® (100 ЕД/10 мл) вводят в мышцу-детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочепузырного треугольника и дна мочевого пузыря. Мочевой пузырь должен быть в достаточной степени наполнен 0,9% раствором натрия хлорида для достижения надлежащей визуализации инъекций, однако следует избегать избыточного растяжения мочевого пузыря.

Перед началом инъекций игла для инъекций должна быть заполнена (промыта) примерно 1 мл раствора (в зависимости от длины иглы) для удаления воздуха.

Иглу следует вводить примерно на 2 мм вглубь детрузора, производя 20 инъекций по 0,5 мл (общий объем 10 мл) на расстоянии примерно 1 см друг от друга (см рисунок далее). В качестве последней инъекции вводят примерно 1 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида для того, чтобы общая доза была введена полностью. После

завершения инъекций выводят 0,9% раствор натрия хлорида, заполнявший мочевой пузырь для лучшей визуализации. Пациент должен находиться под наблюдением в течение, как минимум, 30 минут после инъекций, и до момента самопроизвольного мочеиспускания.

Обычно клиническое улучшение отмечается в течение 2 недель. Следует рассмотреть возможность повторных инъекций после уменьшения эффекта предшествующей инъекции (средняя продолжительность эффекта в клинических исследованиях 3 фазы составляла 166 дней (примерно 24 недели) на основе запроса пациента о повторном лечении), но не ранее чем через 3 месяца после предшествующих инъекций в мочевой пузырь.



Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора

Перед инъекцией, в соответствии с принятым в клинике подходом, используют внутрипузырное введение разведенного анестетика (в сочетании с седативными препаратами или без них) или общую анестезию. В случае местного введения анестетика в мочевой пузырь необходима катетеризация мочевого пузыря и его промывание стерильным 0,9% раствором натрия хлорида до начала следующих этапов инъекции препарата Ботокс®.

Рекомендованная доза препарата Ботокс® составляет 200 ЕД, при этом вводят по 1 мл (около 6,7 ЕД) в 30 точек детрузора.

Разведенный Ботокс® (200 ЕД/30 мл) вводят в мышцу-детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочепузырного треугольника и дна мочевого пузыря. Мочевой пузырь должен быть наполнен достаточным количеством 0,9% раствора натрия хлорида с целью адекватной визуализации точек инъекции; однако следует избегать перерастяжения мочевого пузыря.

Перед началом инъекций игла для инъекций должна быть заполнена (промыта) примерно 1 мл раствора (в зависимости от длины иглы) для удаления воздуха.

Иглу следует вводить примерно на 2 мм вглубь детрузора, производя 30 инъекций по 1 мл (общий объем 30 мл) в точки, расположенные на расстоянии примерно 1 см друг от друга (см. рисунок). В качестве последней инъекции вводят примерно 1 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида до достижения полной дозы. После завершения инъекций выводят 0,9% раствор натрия хлорида, заполнявший мочевой

пузырь для лучшей визуализации. Пациент должен находиться под наблюдением в течение, как минимум, 30 минут после инъекций.

Обычно клиническое улучшение отмечается в течение 2 недель. Следует рассмотреть возможность повторных инъекций после уменьшения эффекта предшествующей инъекции (в клинических исследованиях средняя продолжительность составила 256-295 дней (36-42 недели) на основе запроса пациента о повторном лечении), но не ранее чем через 3 месяца после предшествующих инъекций в мочевого пузыря.

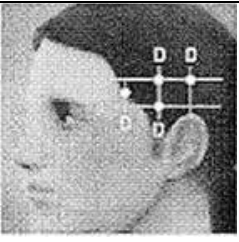
Безопасность и эффективность препарата Ботокс® в лечении недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора у детей (в возрасте до 18 лет) не продемонстрированы.

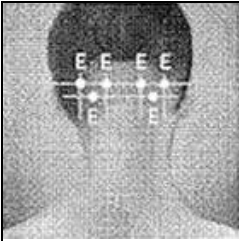
Лечение хронической мигрени

Диагноз хронической мигрени должен быть поставлен неврологом, а введение препарата Ботокс® возможно только под наблюдением невролога, являющегося специалистом в лечении хронической мигрени.

Рекомендованная доза составляет 155-195 ЕД. Препарат вводится внутримышечно с помощью иглы 30G длиной 12,7 мм по 0,1 мл (5 ЕД) в 31-39 точек. Инъекции должны распределяться между 7 определенными мышечными областями головы/шеи в соответствии с приведенной ниже таблицей. У пациентов с чрезвычайно толстыми мышцами шеи может потребоваться игла длиной 25 мм для инъекций в области шеи. За исключением мышцы гордецов, в которую делают одну инъекцию (по средней линии), во все мышцы препарат вводят с обеих сторон, при этом половина точек для инъекций располагается на левой, а вторая половина – на правой стороне головы и шеи. В случае преобладания более какой-либо локализации возможно дополнительное введение препарата с одной или двух сторон в 1-3 определенные мышечные группы (затылочную, височную и трапецевидную). Максимальная доза на одну мышцу указана в приведенной ниже таблице.

На рисунках показаны точки для инъекций:

	А Мышца, сморщивающая бровь: по 5 ЕД с каждой стороны В Мышца гордецов: 5 ЕД по средней линии С Затылочно-лобная мышца: по 10 ЕД с каждой стороны
	Д Височная мышца: по 20 ЕД с каждой стороны

	Е Затылочная мышца: по 15 ЕД с каждой стороны
	F Шейные паравертебральные мышцы: по 10 ЕД с каждой стороны G Трапециевидная мышца: по 15 ЕД с каждой стороны

Рекомендованная частота повторных инъекций – каждые 12 недель.

Таблица 4. Дозы препарата Ботокс® на каждую мышцу при хронической мигрени:

Область головы/шеи	Общая рекомендованная доза (количество точек для инъекций ^а)
Затылочно-лобная мышца ^б	20 ЕД (4 точки для инъекций)
Мышца, сморщивающая бровь ^б	10 ЕД (2 точки для инъекций)
Мышца гордецов	5 ЕД (1 точка для инъекций)
Затылочная мышца ^б	от 30 ЕД (6 точек для инъекций) до 40 ЕД (8 точек для инъекций)
Височная мышца ^б	от 40 ЕД (8 точек для инъекций) до 50 ЕД (10 точек для инъекций)
Трапециевидная мышца ^б	от 30 ЕД (6 точек для инъекций) до 50 ЕД (10 точек для инъекций)
Шейные паравертебральные мышцы ^б	20 ЕД (4 точки для инъекций)
Диапазон общей дозы:	155-195 ЕД (31-39 точек для инъекций)

а) в 1 точку в/м инъекции – 0,1 мл – 5 ЕД препарата Ботокс®

б) доза распределяется с обеих сторон

Безопасность и эффективность препарата Ботокс® в лечении хронической мигрени у детей (в возрасте до 18 лет) не изучались.

Временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровные, лобные морщины, периорбитальные морщины типа «гусиные лапки») у взрослых

Оптимальные дозы и число точек инъекций в одну мышцу могут отличаться у разных пациентов, необходимо выбирать индивидуальный режим дозирования. Рекомендуемый объем введения в одну точку – 0,1 мл.

- Межбровные морщины:

Ботокс® разводят 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций (100 ЕД/2,5 мл) и вводят стерильной иглой размером 30G.

По 0,1 мл (4 ЕД) вводят в 5 точек: в мышцу сморщивающую бровь – 2 точки с каждой стороны, в мышцу гордецов – 1 точка. Общая доза составляет 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 межбровных морщин происходит, как правило, в течение недели после процедуры. Эффект сохраняется до 4 месяцев.

- Периорбитальные морщины («гусиные лапки»)

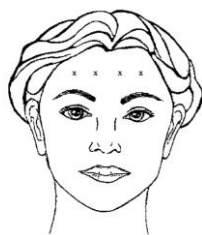
Ботокс® вводят билатерально в 3 точки круговой мышцы глаза с наибольшей выраженностью морщин при улыбке (всего 6 точек). Обычно рекомендуется вводить по 2-6 ЕД в каждую точку, на глубину 2-3 мм, общая доза составляет 6-18 ЕД с каждой стороны.



Инъекции производятся на расстоянии не менее 1 см от края орбиты, кнаружи от вертикальной линии, проведенной через латеральный кантус и не приближаясь к нижнему краю скуловой дуги.

- Лобные морщины:

Ботокс® вводят внутримышечно в каждую из 4 точек инъекций лобной мышцы. Рекомендуется вводить по 2-6 ЕД в точки, располагающиеся с каждой стороны вдоль лобных складок с интервалом 1-2 см так, что общая доза составляет 8 - 24 ЕД.



Для уменьшения риска птоза бровей инъекции должны осуществляться на расстоянии не менее 2-3 см от края брови.

Общие рекомендации для всех показаний к применению

При неэффективности первой процедуры, т.е. отсутствии значительного клинического улучшения, по сравнению с исходным состоянием, через 1 месяц после введения препарата, необходимо:

- клиническое подтверждение действия токсина на инъецированную мышцу (мышцы), которое может включать ЭМГ исследование, выполняемое опытным специалистом в специализированном отделении;
- анализ причин неэффективности процедуры, например, неадекватный выбор точек для инъекции, недостаточная доза, неправильная техника инъекции, признаки фиксированной контрактуры, слабость мышц-антагонистов, формирование токсин нейтрализующих антител;
- повторная оценка целесообразности лечения ботулиническим токсином типа А;
- 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-х месяцев.

При отсутствии эффекта от введения препарата или снижении его выраженности после повторных инъекций, следует рекомендовать другие методы лечения.

Особые группы пациентов

Применение у пожилых

В целом, за исключением применения препарата для лечения идиопатической гиперактивности мочевого пузыря, надлежащих исследований по изучению режима применения препарата у пожилых людей не проводилось. Рекомендуется использование наименьшей эффективной дозы при наибольшем клинически обоснованном интервале между инъекциями препарата. При лечении пожилых пациентов с отягощенным медицинским анамнезом и сопутствующим приемом лекарственных препаратов необходимо соблюдать осторожность.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Ботокс® для лечения по каждому из показаний к применению не исследовались у детей и подростков в возрасте меньшем, чем указано ниже для данного показания:

ДЦП	2 года
Блефароспазм, гемифациальный спазм	12 лет
Цервикальная дистония	12 лет
Спастичность верхней и нижней конечности после инсульта	18 лет
Хроническая мигрень	18 лет
Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря и Нейрогенная гиперактивность детрузора	18 лет

Пострегистрационная информация о возможном распространении токсина от точки введения редко касалась детей с сопутствующими заболеваниями, преимущественно с детским церебральным параличом. В основном, доза, используемая в данных случаях, превышала рекомендуемую.

Применение при почечной и печеночной недостаточности

Данных нет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным клинических исследований следует ожидать приведенную ниже частоту развития нежелательных реакций для каждого из показаний к применению: блефароспазм – 35%, цервикальная дистония – 28%, детский церебральный паралич – 17%, фокальная спастичность запястья и кисти вследствие инсульта – 16%, фокальная спастичность голеностопа вследствие инсульта – 15%. В клинических исследованиях идиопатической гиперактивности мочевого пузыря частота нежелательных эффектов составила 26% после первой процедуры введения Ботокс® и 22% после проведения второй процедуры. В клинических исследованиях у пациентов с недержанием мочи, обусловленным нейрогенной гиперактивностью детрузора, частота нежелательных реакций составила 32% при первом применении и снижалась до 18% при повторном применении препарата. В исследованиях хронической мигрени частота реакций составила 26% при первой инъекции и снижалась до 11% при повторном введении.

По данным 2 двойных слепых клинических исследований у пациентов с межбровными морщинами, получавших однократную терапию препаратом Ботокс®, частота нежелательных реакций без указания взаимосвязи с исследуемым препаратом составила 43,7%. В клиническом исследовании, включавшем лиц, прошедших коррекцию периорбитальных морщин по типу «гусиных лапок» препаратом Ботокс®, одно или более нежелательное явление было отмечено у 18,3% пациентов. Для лобных морщин частота развития нежелательных реакций у пациентов варьировала от 53% до 55% в зависимости от дозы препарата.

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

Как и при любой инъекционной процедуре в месте введения препарата может отмечаться локальная болезненность, воспаление, парестезия, гипестезия, 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.

Нежелательные реакции (частота для каждой нозологии)

Частота встречаемости нежелательных реакций представлена для каждого показания к применению препарата на основе опыта клинического применения. Для описания частоты встречаемости приняты следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Блефароспазм / гемифациальный спазм

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 и головная боль

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто 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 и 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

Фокальная спастичность у детей с детским церебральным параличом

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 подкожных тканей:

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

Фокальная спастичность запястья и кисти у пациентов, перенесших инсульт

Нарушения психики:

Нечасто Депрессия и бессонница

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто Гипертонус

Нечасто Гипестезия, головная боль, парестезии, дискоординация и амнезия

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Нечасто Головокружение

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто Ортостатическая гипотензия

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечасто Тошнота и парестезии области рта

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто Экхимозы и пурпура

Нечасто Дерматит, кожный зуд, сыпь

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто Боли в конечностях и мышечная слабость

Нечасто Артралгия, бурсит

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто Боль в месте инъекции, лихорадка, гриппоподобный синдром, кровоизлияние в месте инъекции и раздражение кожи в месте инъекции

Нечасто Астения, боли, повышенная чувствительность в месте инъекции, общее недомогание и периферические отеки

Фокальная спастичность голеностопа у пациентов перенесших инсульт

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто Сыпь

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто Артралгия, скелетно-мышечная скованность

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто Периферические отеки

При повторных инъекциях не отмечалось изменений в профиле безопасности

Страбизм (косоглазие)

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень часто Птоз, нарушения движения глазного яблока

Нечасто Ретробульбарное кровоизлияние, повреждение глазного яблока, синдром Эйди-Холмса

Редко Кровоизлияние в стекловидное тело

Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Очень часто Инфекция мочевыводящих путей

Часто Бактериурия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Очень часто Дизурия

Часто Задержка мочеиспускания, поллакиурия, лейкоцитурия

Лабораторные и инструментальные исследования:

Часто Остаточный объем мочи*

** Повышенный остаточный объем мочи после мочеиспускания (PVR), не требующий катетеризации.*

Частыми побочными явлениями, связанными с процедурой инъекции, были дизурия и гематурия.

Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Очень часто Инфекция мочевыводящих путей^{ab}, бактериурия^b

Лабораторные и инструментальные исследования:

Очень часто Остаточный объем мочи^{**b}

Нарушения психики:

Часто Бессонница^a

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто Запор^a

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто Мышечная слабость^a, спазмы в мышцах^a

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Очень часто Задержка мочи^{ab}

Часто Гематурия^{*ab}, дизурия^{*ab}, дивертикул мочевого пузыря^a

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто Утомляемость^a, нарушения походки^a

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

Часто Автономная дисрефлексия^{*a}, падения^a

** Нежелательные побочные реакции, связанные с процедурой.*

*** Повышенный PVR, не требующий катетеризации*

^a Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в основном клиническом исследовании 3 фазы

^b Побочные реакции, наблюдавшиеся в постмаркетинговом исследовании Ботокс® 100 ЕД у пациентов с рассеянным склерозом без катетеризации на исходном уровне.

В постмаркетинговом исследовании Ботокс® 100ЕД у пациентов с рассеянным склерозом без катетеризации на исходном уровне после лечения препаратом Ботокс® катетеризация была начата у 15,2% пациентов против 2,6% в группе плацебо.

Хроническая мигрень

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто Головная боль, мигрень, парез мимических мышц

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто Блефароптоз

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто Зуд, сыпь
Нечасто Болезненность кожи

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто Боль в шее, миалгия, скелетно-мышечная боль, скованность мышц и суставов, мышечные спазмы, напряженность мышц и мышечная слабость
Нечасто Боль в челюсти

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто Боль в месте инъекции

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечасто Дисфагия

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 Блефароптоз
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), фото-сенситизация, 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

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 и гематомы в месте инъекции*

Нечасто Боль в месте инъекции*, парестезии в области инъекции

** Реакции, связанные с процедурой инъекции*

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 Синячки/кровоизлияния

Дополнительная информация

Последующий перечень включает побочные реакции и прочие медицинские нежелательные явления о которых были получены сообщения в постмаркетинговый период, независимо от показаний к применению, и которые, возможно, не были перечислены выше.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Анафилактический шок, отек Квинке, сывороточная болезнь и крапивница

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Анорексия

Нарушения со стороны нервной системы:

Плексопатия плечевого сплетения, дисфония, дизартрия, парез лица, гипестезия, мышечная слабость, миастения гравис, периферическая нейропатия, парестезии, радикулопатия, судороги, обмороки и паралич лица.

Нарушения со стороны органа зрения:

Закростоугольная глаукома (при лечении блефароспазма), страбизм, ослабление четкости и другие нарушения зрения

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Тугоухость, шум в ушах и головокружение

Нарушения со стороны сердца:

Аритмия, инфаркт миокарда

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

Аспирационная пневмония (в некоторых случаях с летальным исходом), диспноэ, бронхоспазм, угнетение дыхания и дыхательная недостаточность

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Боль в животе, диарея, запор, сухость во рту, дисфагия, тошнота и рвота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Алоpecia, псориазоформный дерматит, многоформная эритема, гипергидроз, мадароз, зуд и сыпь

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Мышечная атрофия и миалгия

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Атрофия вследствие денервации, недомогание и лихорадка.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Ни одного случая системной токсичности вследствие случайной инъекции Ботокс® не наблюдалось. Чрезмерные дозы могут вызывать локальный, удаленный или генерализованный нервно-мышечный паралич (см. раздел «Особые указания»).

Симптомы передозировки, как правило, не проявляются сразу же после инъекции. При случайном введении избыточной дозы или проглатывании препарата Ботокс® больной должен находиться под медицинским наблюдением в течение нескольких недель для выявления клинических проявлений и симптомов 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. Пациентам с параличом

дыхательной мускулатуры может потребоваться интубация и перевод на искусственную вентиляцию легких до улучшения состояния больного. В дополнение к другим мерам общего поддерживающего лечения может потребоваться проведение трахеостомии и продолжительная искусственная вентиляция.

В случае передозировки возможно применение противоботулинической сыворотки. Однако введение сыворотки не способно купировать уже развившиеся к моменту его введения клинические эффекты ботулинического токсина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Теоретически, эффект ботулинического токсина может усиливаться при одновременном применении с антибиотиками группы аминогликозидов или спектиномицином, а также с другими лекарственными средствами, влияющими на нейромышечную передачу (например, миорелаксантами).

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

Не следует превышать рекомендуемые дозы и частоту введения Ботокс® в связи с потенциальным риском передозировки, чрезмерной мышечной слабости, дистантного распространения токсина и формирования нейтрализующих антител (см. раздел «Передозировка»). При первичном курсе лечение необходимо начинать с самой низкой рекомендуемой дозы для конкретного показания к применению.

Врачи и пациенты должны быть осведомлены, что побочные эффекты 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 Ботокс®.

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

Ботокс® следует применять с крайней осторожностью и под постоянным контролем у пациентов, имеющих субклинические или клинические признаки нарушения нервно-мышечной передачи, например, при миастении гравис или синдроме Ламберта-Итона, у больных 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.

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

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

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

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

Серьёзные побочные реакции, в том числе со смертельным исходом, отмечались у пациентов, которым Ботокс® 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 препарата Ботокс®, таких как анафилаксия, сывороточная болезнь, крапивница, отек мягких тканей или диспноэ сообщалось нечасто. Реакции были зарегистрированы как в случаях монотерапии препаратом Ботокс®, так и при

применении его в сочетании с другими препаратами, способными вызвать подобные симптомы. В случае развития таких реакций дальнейшее введение препарата Ботокс® должно быть прекращено и немедленно начата соответствующая медикаментозная терапия, в частности эпинефрином. Описывался один случай анафилаксии с летальным исходом после инъекции препарата Ботокс®, разведенного ненадлежащим образом с использованием 5 мл 1% 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 редкие 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 Ботокс®, за счет инактивации биологической активности токсина. По данным клинических исследований, введение препарата Ботокс® 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 флуктуации при повторном применении препарата Ботокс® (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.

Блефароспазм

Редкое моргание, связанное с введением ботулинического токсина в круговую мышцу глаза, может приводить к оголению роговицы, устойчивому эпителиальному дефекту и к изъязвлению роговицы, особенно у пациентов с нарушениями со стороны VII пары черепно-мозговых нервов. 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 другие способы.

В мягких тканях век легко возникают экхимозы. Данное явление можно минимизировать, применяя легкое давление на место инъекции сразу после введения препарата.

Вследствие антихолинергической активности ботулинического токсина следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с риском развития закрытоугольной глаукомы, включая пациентов с анатомическим сужением угла глаза.

Цервикальная дистония (спастическая кривошея)

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 дисфагии длительностью до 5 месяцев. Дисфагия может являться потенциальной причиной аспирации, диспноэ, требующих интубации. В редких случаях возможно развитие аспирационной пневмонии с летальным исходом.

Риск развития дисфагии может быть снижен при сокращении дозы препарата, вводимой в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу до 100 ЕД и ниже. Показано, что группу повышенного риска развития дисфагии составляют больные со сниженной массой мышц шеи, а также больные, которым препарат вводится в грудинно-ключично-сосцевидные мышцы с обеих сторон. Развитие дисфагии объясняют 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 быть одной из причин ограничения поступления в организм пищи и воды, что приводит к потере массы тела и дегидратации. Пациенты с субклинической дисфагией могут иметь повышенный риск возникновения дисфагии более тяжелой степени после инъекции препарата Ботокс®.

Фокальная спастичность, связанная с детским церебральным параличом

Отчеты о постмаркетинговом применении препарата указывают на возможное в редких случаях системное распространение токсина, в основном у детей с сопутствующими заболеваниями, и, в первую очередь, церебральным параличом. Как правило, в этих случаях использовались дозы выше рекомендованных (см. раздел «Побочное действие»).

В рамках спонтанных сообщений о летальном исходе, 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 Ботокс® 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.

Фокальная спастичность у пациентов, перенесших инсульт

Препарат Ботокс®, предназначенный для лечения фокальной спастичности, изучался только в рамках обычных стандартных схем лечения и не предназначен в качестве замены данных методов лечения. Маловероятно, что Ботокс® будет способствовать улучшению движений в суставах со стойкой контрактурой.

Ботокс® не должен использоваться для лечения фокальной спастичности голеностопа у пациентов, перенесших инсульт, если не ожидается, что снижение мышечного тонуса приведет к улучшению функций (например, улучшение походки), уменьшению симптоматики (например, уменьшение боли), или к облегчению ухода за больным. Кроме того, функциональные улучшения могут быть ограничены, если лечение препаратом Ботокс® начинается позже, чем через 2 года после инсульта или у пациентов с наименее тяжелой спастичностью голеностопа (балл по модифицированной шкале Ашворт <3).

Следует проявлять осторожность при лечении взрослых пациентов с постинсультной спастичностью, которые могут быть подвержены повышенному риску ослабления. Ботокс® следует использовать с осторожностью для лечения спастичности голеностопа у пожилых пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями, терапию следует начинать только тогда, когда польза от лечения превышает потенциальный риск.

Ботокс® следует использовать для лечения пациентов с постинсультной спастичностью нижних конечностей только после оценки их состояния врачами, имеющими опыт в реабилитации больных, перенесших инсульт.

Страбизм (косоглазие)

Ботокс® не эффективен при хроническом паралистическом косоглазии. В сочетании с хирургическим лечением он вызывает лишь уменьшение контрактуры мышц антагонистов. Эффективность препарата Ботокс® при лечении страбизма более 50 призматических диоптрий, рестриктивного косоглазия, синдрома Дуэйна со слабостью латеральной прямой мышцы, вторичного косоглазия, вызванного избыточной хирургической резекцией мышцы-антагониста, сомнительна. Для повышения эффективности лечения можно со временем прибегнуть к многократному введению препарата.

Во время введения препарата Ботокс® возможно проникновение иглы в глазницу с развитием ретробульбарных кровоизлияний, способных ухудшить кровоснабжение сетчатки, в связи с этим во время процедуры рекомендуется иметь в наличии инструменты для проведения декомпрессии глазницы.

Состояние паралича одной или более мышц глазного яблока может приводить к потере ориентации в пространстве, двоению в глазах. Выраженность симптомов можно уменьшить, закрыв пораженный глаз.

Дисфункция мочевого пузыря

Следует соблюдать соответствующие меры предосторожности при выполнении цистоскопии.

У пациентов, которым не была выполнена катетеризация, остаточный объем мочи после мочеиспускания следует определять в течение 2 недель после лечения и далее, по необходимости, в течение 12 недель. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости обращения к врачу в случае, если они испытывают трудности при мочеиспускании, так как им может потребоваться катетеризация.

Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря

Мужчинам с идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря и признаками или симптомами непроходимости мочевыводящих путей не следует назначать препарат Ботокс®.

Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора

Возможно развитие автономного нарушения рефлексов вследствие процедуры. Может потребоваться срочная медицинская помощь.

После введения в детрузор Ботокс® воздействует на эфферентные пути детрузорной активности, блокируя высвобождение ацетилхолина. Кроме того, Ботокс® может ингибировать афферентные нейротрансмиттеры и сенсорные пути.

Хроническая мигрень

Не установлены безопасность и эффективность препарата Ботокс® как средства профилактики головной боли у пациентов с эпизодической мигренью (головные боли в течение < 15 дней в месяц) или хронической головной болью напряжения.

Не изучались безопасность и эффективность препарата Ботокс® у пациентов с головными болями вследствие избыточного употребления лекарственных средств.

Морщины верхней трети лица (межбровные, лобные морщины, «гусиные лапки»)

Редкое моргание, связанное с введением ботулинического токсина в круговую мышцу глаза, может приводить к повреждению роговицы, персистирующим дефектам эпителия и эрозиям роговицы, особенно у пациентов с патологией VII пары черепно-мозговых нервов.

Ботокс® 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 мимических морщин при механическом растяжении кожи.

Важная информация

Если для одной процедуры применяются несколько флаконов с различными единицами активности препарата Ботокс[®], необходимо тщательно проверять количество растворителя, используемое для растворения/разведения препарата. Для препаратов Ботокс[®] 100 ЕД и Ботокс[®] 200 ЕД используются разные количества растворителя. Каждый шприц должен иметь соответствующую маркировку.

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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Ботокс[®] может вызывать астению, мышечную слабость, головокружение и расстройства зрения. В случае развития таких симптомов может создаваться опасность при управлении автомобилем или работе с движущимися механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 100 ЕД во флаконе. Флакон помещен в картонный вкладыш, ограничивающий подвижность флакона в коробке. Вкладыш с флаконом помещен в картонную коробку вместе с инструкцией.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С или минус 5 °С и ниже.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении даты окончания срока годности, указанной на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд, Каслбар Роуд, Вестпорт, Ко. Мейо, Ирландия
Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Ireland

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

ООО «Аллерган СНГ САРЛ»

Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2,
помещение I

по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный)

по факсу: 8-800-250-98-26

по e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com

Менеджер регуляторного отдела
ООО «Аллерган СНГ САРЛ»



Димиева Г.М.

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ 011936/01-100818
СОГЛАСОВАНО

Прошито, пронумеровано и скреплено
печатью 33 листов.
Менеджер регуляторного отдела
Димиева Г.М.

«21» июля 2018 года

