

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ботокс®

Комплекс ботулинический токсин типа А - гемагглютинин 100 ЕД

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР П N 011936/01

ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

Состав (на 1 флакон):

комплекс ботулинический токсин типа А - гемагглютинин	100 ЕД
сывороточный альбумин человека	0,5 мг
натрия хлорид	0,9 мг

Фармакологическая группа: периферический миорелаксант,

код АТХ М03АХ01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Молекула ботулинического токсина типа А состоит из двух цепей: тяжелой (с молекулярной массой 100 000 Дальтон) и легкой (с молекулярной массой 50 000 Дальтон), 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 Дальтон (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 SNAP-25, что на третьей стадии приводит к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов.

Конечным результатом является продолжительная хемоденервация.

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

В терапевтических дозах Ботокс® не проникает через гемато-энцефалический 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 антихолинэргической 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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Правила приготовления и хранения раствора для инъекций

Приготовление раствора для инъекций и набор раствора в шприц следует проводить на рабочей поверхности, покрытой бумажным полотенцем на полиэтиленовой подкладке, что дает возможность быстро удалить пролитый препарат. Восстановление препарата Ботокс® производят только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Раствор для инъекций готовят, прокалывая пробку стерильной иглой и вводя необходимое количество растворителя во флакон. Если не наблюдается втягивания растворителя во флакон под действием вакуума, флакон уничтожают. Перед проколом центральная часть резиновой пробки должна быть обработана спиртом. Для прокола пробки используют стерильную иглу размером 23-25 G. Инструкции по разведению содержимого флаконов Ботокс® для лечения гиперактивности мочевого пузыря:

1. Развести содержимое флакона, содержащего 100 ЕД препарата Ботокс®, в 10 мл 0,9% физиологического раствора без консервантов 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.

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

1. Приготовить два флакона препарата Ботокс® 100 ЕД.
2. Содержимое флаконов восстановить, вводя в каждый по 6 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций и осторожно перемешать.
3. Набрать по 4 мл полученного раствора из каждого флакона в каждый из двух шприцев емкостью 10 мл.
4. Набрать по 2 мл, оставшихся в каждом из флаконов, в третий шприц емкостью 10 мл.
5. Для завершающего разведения набрать еще по 6 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций в каждый из трех шприцев емкостью 10 мл и осторожно перемешать.

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

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

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

Следует аккуратно вводить во флакон растворитель (см. таблицу выше), легкими вращательными движениями флакона смешивая порошок с растворителем. Активное встряхивание флакона и образование пены могут привести к денатурации препарата. Готовый раствор представляет собой прозрачную, бесцветную или слегка желтоватую жидкость без посторонних включений; может наблюдаться легкая опалесценция.

Восстановленный 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 продукт должен быть использован в течение 24 часов при условии правильного хранения. Неиспользованный раствор должен быть утилизирован (см. раздел Особые указания).

Единицы действия ботулинического токсина в различных препаратах не взаимозаменяемы. Рекомендованные дозы, выраженные в единицах действия для препарата Ботокс®, отличаются от таковых у других препаратов ботулинического токсина.

Применение у пожилых пациентов

В целом, за исключением применения препарата в лечении гиперактивности мочевого пузыря, адекватных исследований дозировок в гериатрической популяции не проводилось. Рекомендовано использование наименьшей эффективной дозы при наибольшем клинически допустимом интервале между введениями. При лечении пожилых пациентов с отягощенным анамнезом и сопутствующей терапией необходима осторожность.

Применение у детей

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

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

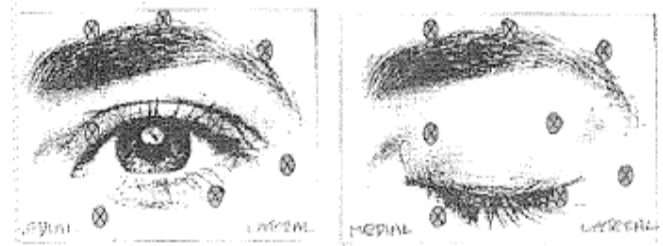
Инъекции препарата Ботокс® должен осуществлять квалифицированный врач, прошедший курс специальной подготовки и получивший разрешение фирмы-производителя.

Допускается проведение инъекций амбулаторно в условиях процедурного кабинета.

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 голеностопа 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.

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® на каждую мышцу 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.

Дисфункция 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 дезагрегантных препаратов не менее чем за 3 дня до инъекции. Пациентам, получающим антикоагулянты, необходимы 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).

Гиперактивность мочевого пузыря:

Перед введением препарата возможно проведение интравезикальной инстилляции разбавленного раствора местного анестетика, обладающего седативным эффектом, или не обладающего таким эффектом. При проведении интравезикальной инстилляции местного анестетика перед процедурой необходимо опорожнить и промыть мочевой пузырь стерильным физиологическим раствором.

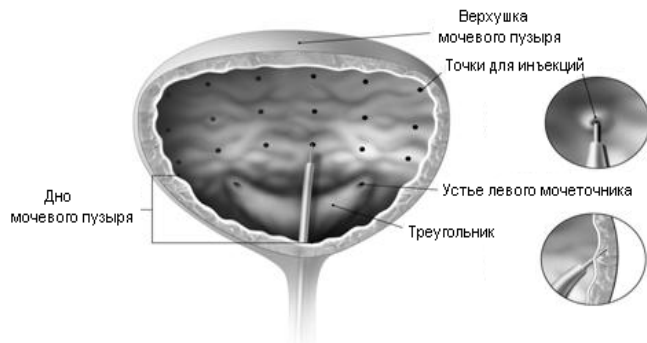
Рекомендуемая доза препарата Ботокс® составляет 100 ЕД в виде 0,5 мл (5 ЕД) инъекций в 20 точек детрузора.

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 физиологическим раствором 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 физиологического раствора для того, чтобы общая доза была введена полностью. После завершения инъекций выводят физиологический раствор, 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)), но не ранее чем через 3 месяца после предшествующих инъекций в мочевой пузырь.



Лечение недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора

Перед инъекцией, в соответствии с принятым в клинике подходом, используют внутривпузырное 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 физиологическим раствором 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 физиологического раствора 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 физиологического раствора до достижения полной дозы. После завершения инъекций выводят физиологический раствор, 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 среднем через 256-295 дней), но не ранее чем через 3 месяца после предшествующих инъекций в мочевой пузырь.

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 болей 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:

	<p>A Мышца, сморщивающая бровь: по 5 ЕД с каждой стороны</p> <p>B Мышца гордецов: 5 ЕД по средней линии</p> <p>C Затылочно-лобная мышца: по 10 ЕД с каждой стороны</p>
	<p>D Височная мышца: по 20 ЕД с каждой стороны</p>
	<p>E Затылочная мышца: по 15 ЕД с каждой стороны</p>
	<p>F Шейные паравerteбральные мышцы: по 10 ЕД с каждой стороны</p> <p>G Трапецевидная мышца: по 15 ЕД с каждой стороны</p>

Рекомендованная частота повторных инъекций – каждые 12 недель.

Дозы препарата Ботокс® на каждую мышцу при хронической мигрени:

Область головы/шеи	Общая рекомендованная доза (количество точек для инъекций ^a)
Затылочно-лобная мышца ^b	20 ЕД (4 точки для инъекций)
Мышца, сморщивающая бровь ^b	10 ЕД (2 точки для инъекций)
Мышца гордецов	5 ЕД (1 точка для инъекций)
Затылочная мышца ^b	от 30 ЕД (6 точек для инъекций) до 40 ЕД (8 точек для инъекций)
Височная мышца ^b	от 40 ЕД (8 точек для инъекций) до 50 ЕД (10 точек для инъекций)
Трапецевидная мышца ^b	от 30 ЕД (6 точек для инъекций)

	до 50 ЕД (10 точек для инъекций)
Шейные паравerteбральные мышцы ^b	20 ЕД (4 точки для инъекций)
Диапазон общей дозы:	155-195 ЕД (31-39 точек для инъекций)

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

b) 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 4 ЕД вводят в 5 точек для инъекции: 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.

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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным клинических исследований следует ожидать следующую частоту развития нежелательных реакций в зависимости от 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 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 клинических исследований у пациентов с межбровными морщинами, получавших однократную терапию препаратом Ботокс®, частота нежелательных реакций 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 могут отмечаться локальная болезненность, воспаление, парестезия, гипестезия, повышенная чувствительность, отечность, эритема, локализованная инфекция, кровотечение и/или гематомы, связанные с инъекцией. 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, гипостезия, 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 Гипоэстезия, 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 Высыпания

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто Артралгия, костно-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

Гиперактивность мочевого пузыря

Инфекции и инвазии

Очень часто: Инфекция мочевыводящих путей

Часто: Бактериурия

Нарушения со стороны мочевыделительной системы

Очень часто: Дизурия

Часто: Задержка мочеиспускания, увеличенный остаточный объем мочи*, поллакиурия, лейкоцитурия

** случаи увеличения остаточного объема мочи после мочеиспускания (PVR), не требующие катетеризации.*

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

Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Очень часто Инфекции мочевыводящих путей

Нарушения психики:

Часто Бессонница

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто Запор

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто Мышечная слабость, спазмы в мышцах

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Очень часто Задержка мочи

Часто Гематурия*, дизурия*, дивертикул мочевого пузыря

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто Утомляемость, нарушения походки

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

Часто Автономная дисрефлексия*, падение

**нежелательные побочные реакции, связанные с процедурой.*

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, костно-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), 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

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

** реакции вызванные инъекцией*

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 gravis, периферическая нейропатия, парестезии, радикулопатия, судороги, обмороки и паралич лица.

Нарушения со стороны органа зрения:

Закрьютоугольная 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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие:

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

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 gravis или синдром Ламберта-Итона

Дисфункция мочевого пузыря:

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

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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки проявляются через некоторое время после инъекции. При случайном введении или проглатывании препарата Ботокс[®], больной должен находиться под медицинским наблюдением в течение нескольких дней для выявления клинических проявлений и симптомов общей слабости или паралича мышц. Чрезмерные дозы могут вызвать локальный или дистанционный, генерализованный и глубокий нейромышечный паралич.

Больные с симптомами отравления ботулиническим токсином А (общей слабостью, птозом, диплопией, затруднением глотания и расстройством речи или парезом дыхательной мускулатуры) должны быть госпитализированы. Описан случай тяжелого генерализованного паралича мышц при передозировке препарата.

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ботокс® применяется в специализированных медицинских учреждениях. 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 Ботокс® 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 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 gravis 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 серьёзных 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.

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, 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 эпилептические припадки, 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 флюктуации при повторном применении препарата Ботокс® (как и для всех ботулинических токсинов) могут быть результатом различий в технике разведения препарата, интервалах между инъекциями и инъекцируемых 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 возникновению патологических изменений роговицы. 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.

Так как ботулинический токсин обладает антихолинергической активностью, он должен с осторожностью применяться у больных с закрытоугольной глаукомой.

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

Частота дисфагии может быть уменьшена при сокращении дозы препарата, вводимой в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу до 100 ЕД и менее. 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 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 Ботокс® составляют пациенты с субклинической дисфагией.

Фокальная спастичность, связанная с детским церебральным параличом

Отчеты о постмаркетинговом применении указывают на возможное системное распространение токсина у детей с сопутствующими заболеваниями, в первую очередь церебральным параличом. В целом в этих случаях использовались дозы выше, чем рекомендованные (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Получены редкие спонтанные сообщения о смерти (иногда связанной с аспирационной пневмонией) после лечения детей с тяжелым церебральным параличом, включающие применение не в соответствии с одобренной инструкцией (в т.ч. введение в область шеи). Необходимо с особой осторожностью подходить к лечению детей с тяжелым неврологическим статусом, дисфагией или имеющих в недавнем анамнезе аспирационную пневмонию или заболевание легких. Пациентам с неудовлетворительным состоянием здоровья следует назначать лечение только в том случае, если предполагаемая польза для конкретного пациента превышает потенциальный риск.

Фокальная спастичность у больных перенесших инсульт

Ботокс® является средством лечения фокальной спастичности, которое исследовали только в сочетании со стандартными видами лечения при этих заболеваниях. По-видимому, Ботокс® не вызывает увеличения объема движения 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 пост-инсультной спастичностью нижних конечностей только после оценки их состояния врачами, имеющими опыт в реабилитации больных, перенесших инсульт.

Страбизм (косоглазие)

Ботокс® не эффективен при хроническом паралитическом 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

Необходимо соблюдение мер предосторожности при проведении цистоскопии.

У пациентов без катетера следует оценить объем остаточной мочи после мочеиспускания в течение 2 недель после применения препарата и периодически по мере возможности вплоть до 12 недель после лечения. В случае затруднений при мочеиспускании пациенты должны обратиться к врачу, так как может потребоваться катетеризация.

Гиперактивность мочевого пузыря

Мужчинам с 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 менее 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 вертикальных мимических межбровных морщин при механическом растяжении кожи.

Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами

Ботокс® 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

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

Препарат транспортируется и хранится при температуре 2-8 °С или в морозильной камере при температуре минус 5 °С и ниже в закрытых, опечатанных и маркированных емкостях в местах, не доступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Препарат нельзя использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту.

Особенности применения: для использования в специализированных медицинских учреждениях.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

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

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу:

ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.»

Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4.

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