ЛП-№(008580)-(РГ-RU) от 24.01.2025
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ботокс, 100 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: Ботулинический токсин типа А - гемагглютинин комплекс.

Каждый флакон содержит 100 ЕД ботулинического токсина типа А - гемагглютинин комплекса.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на максимальную кумулятивную дозу – 400 мг, то есть по сути не содержит натрия.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Лиофилизат белого цвета в виде тонкой пленки или узкого кольца, расположенного на дне флакона.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Показания к применению Ботокс у взрослых:

- блефароспазм,
- гемифациальный спазм,
- цервикальная дистония (спастическая кривошея),
- фокальная спастичность:
  - верхней конечности,
  - голеностопа
- страбизм (косоглазие),
- дисфункция мочевого пузыря:
  - идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием 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 –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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»).

Показания к применению Ботокс у детей:

- блефароспазм у детей в возрасте от 12 лет и старше,
- гемифациальный спазм у детей в возрасте от 12 лет и старше,
- цервикальная дистония (спастическая кривошея) у детей в возрасте от 12 лет и старше,
- фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа», у детей от 2 лет и старше с детским церебральным параличом (ДЦП),
- страбизм (косоглазие) у детей в возрасте от 12 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

При назначении препарата следует учитывать, что единицы действия (ЕД) препарата являются специфическими и не могут взаимозаменяться единицами, установленными для других препаратов ботулинического токсина.

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 препаратом Ботокс должно осуществляться только врачами соответствующей квалификации, освоившими данный способ лечения с использованием требуемых инструментов.

Хроническая мигрень должна быть диагностирована неврологом, являющимся специалистом в лечении хронической мигрени, а лечение мигрени препаратом Ботокс должно осуществляться исключительно под наблюдением такого невролога.

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 пациентов по одному или более показаниям максимальная кумулятивная доза, как правило, не должна превышать 400 ЕД при соблюдении 3-месячного интервала.

Универсальные оптимальные дозы и количество инъекций в одну мышцу определены не 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.

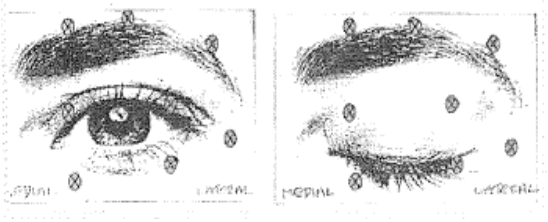
Режим дозирования

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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, но 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.

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 превышать 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-сосцевидные мышцы. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 электромиографию (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 нижних конечностей у детей

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

При лечении спастичности и эквиноварусной 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, 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 верхней конечности у взрослых

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Рекомендованная доза для лечения спастичности верхней конечности составляет до 400 ЕД, распределенных между вовлеченными в патологический процесс мышцами, как представлено в таблице ниже. Максимальная доза на один курс лечения – 400 ЕД.

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 1. Дозы препарата Ботокс при лечении спастичности верхней конечности

Мышцы	Общая доза; Число точек инъекций
Область плеча*	
Большая грудная	75 - 125 ЕД; 3 точки
Большая круглая	30 - 50 ЕД; 2 точки
Широчайшая мышца спины	45 - 75 ЕД; 3 точки
Локтевая область	
Двуглавая	70 ЕД; 2 точки
Плечелучевая	45 ЕД; 1 точка
Плечевая	45 ЕД; 1 точки
Предплечье	
Квадратный пронатор	10 - 50 ЕД; 1 точка
Круглый пронатор	15 - 25 ЕД; 1 точка
Запястье	
Лучевой сгибатель пальцев	15 - 60 ЕД; 1-2 точки
Локтевой сгибатель пальцев	10 - 50 ЕД; 1-2 точки
Пальцы/Кисть	
Глубокий сгибатель пальцев	15 - 50 ЕД; 1-2 точки
Поверхностный сгибатель пальцев	15 - 50 ЕД; 1-2 точки
Червеобразные**	5 - 10 ЕД; 1 точка
Межкостные**	5 - 10 ЕД; 1 точка
Большой палец кисти	
Мышца приводящая большой палец	20 ЕД; 1-2 точки
Длинный сгибатель большого пальца	20 ЕД; 1-2 точки
Короткий сгибатель большого пальца	5 - 25 ЕД; 1 точка
Противопоставляющая большой палец	5 - 25 ЕД; 1 точка

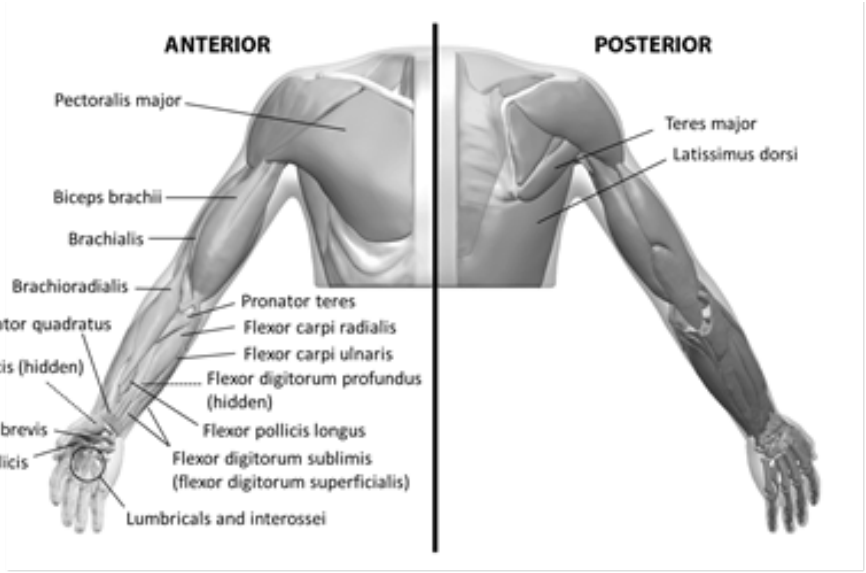
** При введении в мышцы плеча рекомендованная максимальная доза на зону – 250 ЕД*

*** При введении одновременно в червеобразные и межкостные мышцы рекомендованная максимальная доза – 50 ЕД на одну кисть.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

На рисунке ниже указаны мышцы верхней конечности, в которые выполняются инъекции.

вид спереди **вид со спины**



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.

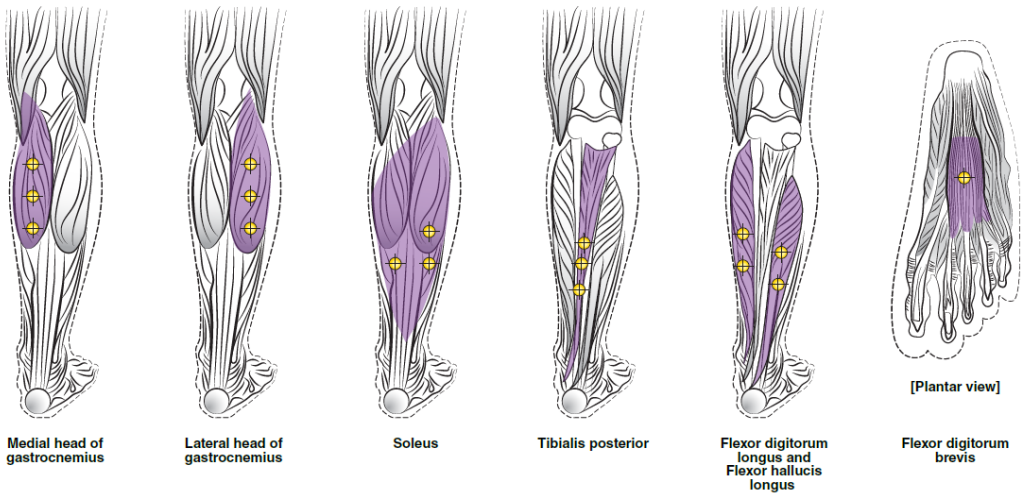
У больных с фокальной спастичностью Ботокс используется в комбинации со стандартной схемой лечения. Препарат не предназначен для использования в качестве замены этих методов лечения.

Лечение фокальной спастичности голеностопа у взрослых

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:



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Рекомендованная терапевтическая доза при спастичности нижней конечности, затрагивающей голеностопную область, составляет от 300 до 400 ЕД, распределенных на вовлеченные мышцы в количестве до 6 мышц, согласно приведенной ниже таблице. Максимальная рекомендованная доза за один сеанс лечения составляет 400 ЕД.

Таблица 2. Дозы препарата Ботокс при лечении спастичности нижней конечности:

Мышца	Суммарная доза; Число точек инъекций
Икроножная: Медиальная головка Латеральная головка	 75 ЕД; 3 точки 75 ЕД; 3 точки
Камбаловидная	75 ЕД; 3 точки
Задняя большеберцовая	75 ЕД; 3 точки
Длинный сгибатель большого пальца	50 ЕД; 2 точки
Длинный сгибатель пальцев	50 ЕД; 2 точки
Короткий сгибатель пальцев	25 ЕД; 1 точка

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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, в сочетании с седацией или без нее. Перед проведением интравезикальной инстилляции местного анестетика необходимо опорожнить мочевой пузырь и промыть его стерильным раствором натрия хлорида.

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

Растворенный 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 раствором натрия хлорида для достижения надлежащей визуализации инъекций, однако следует избегать избыточного растяжения мочевого пузыря.

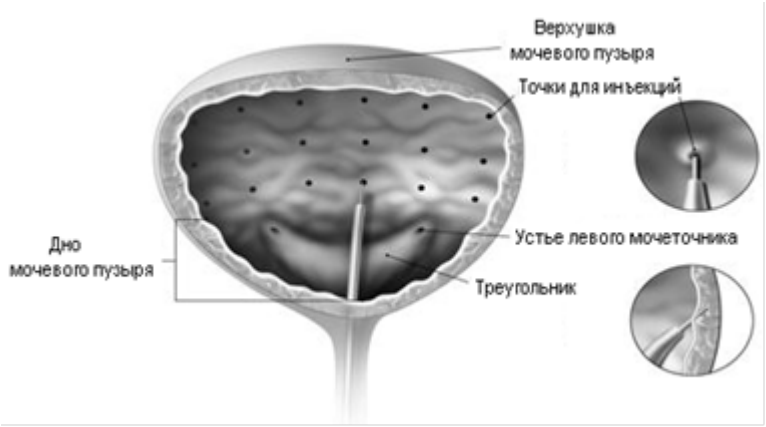
Перед началом инъекций игла для инъекций должна быть заполнена (промыта) примерно 1 мл раствора Ботокс (в зависимости от длины иглы) для удаления воздуха.

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).

В качестве последней инъекции вводят примерно 1 мл стерильного физиологического раствора для того, чтобы общая доза была введена полностью. После завершения инъекций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

выводят 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 седацией или без нее) 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.

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

Растворенный 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 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 выше). 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.

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-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

42 недели) на основе запроса пациента о повторном лечении), но не ранее чем через 3 месяца после предшествующих инъекций в мочевой пузырь.

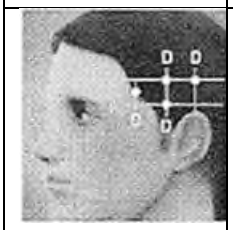
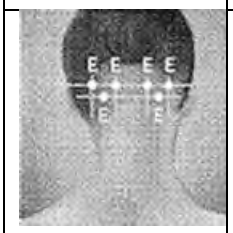
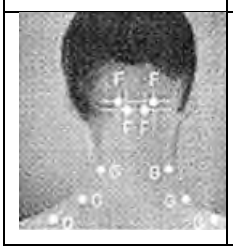
Безопасность и эффективность препарата Ботокс в лечении недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора у детей (в возрасте до 18 лет) не продемонстрированы.

Лечение хронической мигрени

Диагноз хронической мигрени должен быть поставлен неврологом, являющимся специалистом в лечении хронической мигрени, а лечение мигрени препаратом Ботокс должно осуществляться под наблюдением такого невролога.

Рекомендованная доза составляет 155-195 ЕД. Препарат вводится внутримышечно с помощью иглы размером 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 трапециевидную). Максимальная доза на одну мышцу указана в приведенной ниже таблице.

Таблица 3. Точки для инъекций при лечении хронической мигрени:

	A Мышца, сморщивающая бровь: по 5 ЕД с каждой стороны B Мышца гордецов: 5 ЕД по средней линии C Лобное брюшко затылочно-лобной мышцы: по 10 ЕД с каждой стороны
	D Височная мышца: по 20 ЕД с каждой стороны
	E Затылочное брюшко затылочно-лобной мышцы: 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 4. Дозы препарата Ботокс при лечении хронической мигрени:

Область головы/шеи	**Общая рекомендованная доза (количество точек для инъекций[a])**
Мышца, сморщивающая бровь[b]	10 ЕД (2 точки для инъекций)
Мышца гордецов	5 ЕД (1 точка для инъекций)
Лобное брюшко затылочно-лобной мышцы[b]	20 ЕД (4 точки для инъекций)
Височная мышца[b]	от 40 ЕД (8 точек для инъекций) до 50 ЕД (10 точек для инъекций)
Затылочное брюшко затылочно-лобной мышцы[b]	от 30 ЕД (6 точек для инъекций) до 40 ЕД (8 точек для инъекций)
Шейные паравертебральные мышцы[b]	20 ЕД (4 точки для инъекций)
Трапециевидная мышца[b]	от 30 ЕД (6 точек для инъекций) до 50 ЕД (10 точек 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 на обе стороны

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 растворяют 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.



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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»)

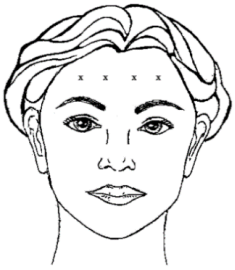
Ботокс вводят билатерально в 3 точки круговой мышцы глаза с наибольшей выраженностью морщин при улыбке (всего 6 точек). Обычно рекомендуется вводить по 2-6 ЕД в каждую точку, на глубину 2-3 мм, общая доза составляет 6-18 ЕД с каждой стороны.



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:

Вводят по 2-6 ЕД препарата в 4 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.

Способ применения

Препарат вводят внутримышечно в целевые точки, индивидуальные для каждого показания к применению и клинической картины каждого пациента в соответствии с описанием выше (см. подраздел Режим дозирования).

Инструкция по восстановлению препарата и приготовлению раствора для введения представлена в разделе 6.6.

Общие рекомендации по применению

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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.

При лечении взрослых пациентов, в том числе по нескольким показаниям, максимальная кумулятивная доза не должна превышать 400 ЕД за период 12 недель.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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. У пожилых пациентов с отягощенным анамнезом и получающих сопутствующую терапию препарат нужно применять с осторожностью. Клинические данные о лечении препаратом Ботокс лиц старше 65 лет со спастичностью верхней конечности и голеностопа являются ограниченными, см. Разделы 4.4, 4.8 и 5.1 для получения дополнительной информации.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Исследований безопасности препарата у пациентов с заболеваниями почек или печени не проводили. Не ожидается присутствие препарата в крови в количествах, достаточных для измерения, при применении в рекомендуемых дозах. Не ожидается, что у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью потребуется коррекция дозы.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Ботокс у детей и подростков не изучались для показаний и возрастов, не перечисленных в таблице 6. Имеющиеся в настоящее время данные по показанию ДЦП описаны в Разделах 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1.

Таблица 5. Данные о применении препарата Ботокс у детей

Показание	Возраст
Блефароспазм, гемифациальный спазм	12 лет (см. Разделы 4.4 и 4.8)
Цервикальная дистония	12 лет (см. Разделы 4.4 и 4.8)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фокальная спастичность, связанная с детским церебральным параличом	2 года (см. Разделы 4.2, 4.4 и 4.8)
Страбизм	12 лет (см. Разделы 4.4 и 4.8)

4.3. Противопоказания

Общие

- Гиперчувствительность к ботулиническому токсину типа А или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в Разделе 6.1;
- Воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций);
- Острая фаза инфекционных заболеваний;
- Беременность и период грудного вскармливания.

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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, необходимо предупредить о том, что в случае возникновения у пациента нарушения глотания, речи или дыхания необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

С осторожностью

При следующих состояниях препарат Ботокс следует применять с дополнительной 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;
- 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);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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.

Общие меры предосторожности

Не следует превышать рекомендованные дозы, а также частоту введения препарата Ботокс вследствие потенциальной возможности передозировки, чрезмерной мышечной слабости, дистантного распространения токсина и формирования нейтрализующих антител (см. раздел 4.9 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.

Отмечались нежелательные реакции, связанные с распространением токсина далеко от точки инъекции, в том числе дисфагия, пневмония и/или выраженная слабость, в отдельных случаях с летальным исходом (см. Раздел 4.8). Симптомы соответствовали механизму действия ботулинического токсина и появлялись в период от нескольких часов до нескольких недель после инъекции. Риск возникновения данных симптомов наиболее высок у пациентов с предрасполагающими факторами и сопутствующими заболеваниями, которые провоцируют появление у них описанных симптомов, включая детей и взрослых с диагнозом спастичности, проходящих лечение препаратом в высоких дозах.

Пациенты, получающие препарат в терапевтических дозах, тоже могут ощущать выраженную мышечную слабость. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ботокс у пожилых и ослабленных пациентов, у пациентов с отягощенным анамнезом и у пациентов с сопутствующей лекарственной терапией. Прежде, чем приступить к лечению препаратом Ботокс, следует внимательно оценить соотношение польза/риск индивидуально для каждого пациента.

Дисфагия может наблюдаться, в том числе, после инъекций не в цервикальные мышцы (см. Раздел 4.4 «Цервикальная дистония»). У пациентов с дисфагией и аспирацией в анамнезе следует проводить лечение особенно осторожно.

Препарат Ботокс следует применять с исключительной осторожностью и под строгим наблюдением у пациентов с субклиническими и клиническими признаками нарушенной нервно-мышечной проводимости, например, с миастенией гравис или синдромом Ламберта-Итона, у пациентов с поражением периферических двигательных нейронов (например, с боковым амиотрофическим склерозом или двигательной нейропатией), а также у пациентов с сопутствующими неврологическими нарушениями. У таких пациентов может отмечаться повышенная чувствительность к препарату Ботокс даже в терапевтических дозах, что может привести к чрезмерной слабости мышц и повышенному риску клинически выраженных системных явлений, включая тяжелую дисфагию и дыхательную недостаточность. Этим пациентам необходимо вводить препарат ботулинического токсина только в том случае, если польза от лечения превышает риск применения лекарства.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Как и при любом лечении, позволяющем восстановить активность ранее малоподвижных пациентов, такое восстановление у пациентов этой категории должно происходить постепенно.

Анатомические особенности и любые изменения, связанные с предшествующими хирургическими вмешательствами у пациента, необходимо оценить до применения препарата Ботокс и избегать инъекций в уязвимые анатомические структуры.

После введения препарата Ботокс в область грудного отдела был описан пневмоторакс, связанный с процедурой инъекции. Осторожность необходима при инъекции в непосредственной близости от легких (особенно верхушки легких) либо любых других уязвимых анатомических структур.

Серьезные нежелательные явления, включая летальные исходы, описывались у пациентов, которые получали инъекции препарата Ботокс вне зарегистрированных показаний непосредственно в слюнные железы, оро-лингво-фарингеальную область, пищевод и желудок. У некоторых пациентов уже имелась предшествующая дисфагия либо значительная слабость.

Сообщалось о редких случаях тяжелых и/или острых реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию, сывороточную болезнь, крапивницу, отек мягких тканей и диспноэ. О некоторых из этих реакций сообщалось как при монотерапии препаратом Ботокс, так и в случаях применения его в комбинации с другими препаратами, имеющими аналогичные побочные реакции. При возникновении такой реакции дальнейшие инъекции препарата Ботокс следует отменить и немедленно провести соответствующую лекарственную терапию, например, эпинефрином. Описывался один случай анафилаксии, когда пациент умер после инъекции препарата Ботокс, разведенного ненадлежащим образом с использованием 5 мл 1 % лидокаина.

Как и при любых инъекциях, могут возникнуть реакции, связанные непосредственно с самой процедурой. Инъекция может привести к локальному инфицированию, боли, воспалению, парестезии, гипестезии, болезненности, припухлости, эритеме и/или кровотечению/кровоподтекам. Боль и/или страх, вызванные уколом, могут привести к вазовагальным реакциям, например, потере сознания, артериальной гипотензии и т.п.

Следует с осторожностью применять препарат Ботокс при наличии воспаления в точке (точках) инъекций, либо при чрезмерной слабости или атрофии намеченной для инъекции мышцы.

В редких случаях после назначения препарата Ботокс описывались нежелательные явления, включая поражения сердечно-сосудистой системы, такие как аритмия и инфаркт миокарда, отдельные – с летальным исходом. У некоторых из этих пациентов изначально присутствовали факторы риска, включая сердечно-сосудистые заболевания.

О новых эпизодах заболеваний или случаях рецидива сообщалось, как правило, у пациентов, имеющих к этому склонность. Достоверной связи этих случаев с инъекциями ботулотоксина не выявлено. Сообщения касались преимущественно пациентов с детским церебральным параличом, получавших терапию спастичности.

Формирование антител, нейтрализующих ботулинический токсин типа А, может снизить эффективность лечения препаратом Ботокс в связи с инактивацией биологического действия токсина. Результаты некоторых исследований говорят о том, что инъекции препарата Ботокс

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

с меньшими интервалами введения или в более высоких дозах могут привести к большей частоте появления антител. Риск формирования антител может быть минимизирован путем введения минимальной эффективной дозы при соблюдении максимально больших клинически допустимых интервалов между курсами лечения.

Клинические флуктуации (минимальные различия в клиническом результате) при повторном применения препарата Ботокс (как и в случае применения всех ботулинических токсинов) могут быть результатом различных процедур восстановления препарата, интервалов между курсами лечения, инъецируемых мышц и незначительно варьирующих значений активности препарата, обусловленных используемым биологическим методом контроля.

Особые указания для отдельных показаний к применению

Блефароспазм

Снижение частоты миганий после инъекции ботулинического токсина в круговую мышцу глаза может привести к влиянию на роговицу, стойкому эпителиальному дефекту и язве роговицы, особенно у пациентов с нарушениями со стороны VII пары черепно-мозговых нервов. Необходимо внимательно проверить чувствительность роговицы ранее прооперированного глаза, не проводить инъекций в зону нижнего века, чтобы предотвратить выворот века (эктропион), и хорошо обработать любой дефект эпителия. Могут потребоваться применение защитных капель, мазей, терапевтических мягких контактных линз, закрытие глаза повязкой либо иные меры.

Экхимоз очень легко возникает в мягких тканях века. Риск можно минимизировать, слегка прижав точку инъекции сразу же после проведения процедуры.

В связи с антихолинергическим действием ботулинического токсина следует с большой осторожностью проводить лечение пациентов с имеющимся риском возникновения закрытоугольной глаукомы, включая пациентов с анатомически сужением угла глаза.

Цервикальная дистония

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

Ограничение дозы до 100 ЕД и менее при введении в грудино-ключично-сосцевидную мышцу может снизить риск возникновения дисфагии. Показано, что группу повышенного риска развития дисфагии составляют больные с низкой 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фокальная спастичность при ДЦП и фокальная спастичность у взрослых

Постмаркетинговые исследования препарата указывают на возможное, в редких случаях, системное распространение токсина, в основном у детей с сопутствующими заболеваниями, преимущественно с ДЦП. Как правило, в этих случаях использовались дозы выше рекомендованных.

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, 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 менее тяжелой спастичностью голеностопа (балл по модифицированной шкале Ашворт <3).

Следует проявлять осторожность при лечении взрослых пациентов, которые могут быть подвержены повышенному риску падения. 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 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 и офтальмоскоп.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Пациентам 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.

Хроническая мигрень

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 установлены.

Безопасность и эффективность препарата Ботокс у пациентов с головными болями вследствие избыточного употребления лекарственных средств не изучались.

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

Снижение частоты мигания, 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.

Применение препарата у детей

Безопасность и эффективность препарата Ботокс по показаниям, отличным от описанных показаний для детской популяции в Разделе 4.1, не изучались. В пост-маркетинговых отчетах о возможном дистантном распространении токсина очень редко описывали пациентов детского возраста с сопутствующими заболеваниями, преимущественно с церебральным параличом. В целом, применяемая в этих случаях доза превышала рекомендованную (см. Раздел 4.8).

Были отмечены редкие спонтанные отчеты о летальных исходах, иногда связанные с аспирационной пневмонией у детей с тяжелым церебральным параличом после лечения ботулиническим токсином, включающим в себя использование вне зарегистрированных показаний (например, область шеи).

Следует с крайней осторожностью использовать препарат при лечении детей со значительной неврологической слабостью, дисфагией, а также имеющих в ближайшем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

анамнезе аспирационную пневмонию или заболевание легких. Лечение пациентов со слабым здоровьем должно проводиться только в случае, если потенциальная польза для конкретного пациента превышает риски в ходе лечения.

Вспомогательные вещества

Натрия хлорид: данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на максимальную кумулятивную дозу – 400 мг, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 препаратов 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.

Применение у детей

Никаких исследований взаимодействий данного препарата с иными препаратами у детей не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемые исследования ботулинического токсина типа А с участием беременных женщин не проводились. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. Раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Ботокс противопоказанк применению во время беременности. Женщинам репродуктивного возраста, не использующим контрацептивные препараты, не рекомендуется применять препарат Ботокс, если для этого нет явной необходимости.

Лактация

Нет информации относительно экскреции препарата Ботокс в грудное молоко. Противопоказано применять препарат в период кормления грудью.

Фертильность

Нет адекватных данных относительно влияния ботулинического токсина типа А на фертильность у женщин репродуктивного возраста. Исследования на крысах (самцы и самки) выявили снижение репродуктивной функции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.7. 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. Однако 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По данным клинических исследований следует ожидать приведенную ниже частоту нежелательных реакций для каждого из показаний к применению: блефароспазм - 35%, цервикальная дистония - 28%, ДЦП - 17%, фокальная спастичность верхней конечности - 9%, фокальная спастичность голеностопа - 11%. 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. В контролируемых клинических исследованиях коррекции межбровных морщин нежелательные явления, связанные, по оценке исследователей, с препаратом Ботокс, были зарегистрированы у 23% (плацебо - у 19%) пациентов.

В цикле 1 терапии в опорных контролируемых клинических исследованиях периорбитальных морщин по типу «гусиных лапок» нежелательные явления были зарегистрированы в 8% случаев (при коррекции только «гусиных лапок» в дозе 24 ЕД) и в 6% случаев (при коррекции общей дозой 44 ЕД: 24 ЕД в области «гусиных лапок» и 20 ЕД в области межбровья) по сравнению с 5% для плацебо.

В цикле 1 терапии в клинических исследованиях коррекции лобных морщин нежелательные явления, связанные, по оценке исследователей, с препаратом Ботокс, были зарегистрированы у 20,6% пациентов, получавших 40 ЕД препарата (20 ЕД в области лба и 20 ЕД в межбровной области) и 14,3% пациентов, получавших 64 ЕД (20 ЕД в области лба, 20 ЕД в межбровной области и 24 ЕД в периорбитальной области), по сравнению с 8,9% пациентов, получавших плацебо.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Описано повышение температуры и возникновение гриппоподобного синдрома.

Табличное резюме нежелательных реакций

Во время клинических исследований препарата Ботокс были выявлены следующие нежелательные реакции, классифицируемые по частоте как очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100, но ≤ 1/10), нечастые (≥ 1/1 000, но ≤ 1/100), редкие (≥ 1/10 000, но ≤ 1/1 000) и очень редкие (<1/10 000). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их тяжести.

Таблица 6. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом

Системно-органный класс (СОК)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, лицевой парез, лицевой паралич	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Блефароптоз	Очень часто
	Точечный кератит, лагофтальм, сухость глаз, светобоязнь, раздражение глаз и повышенная слезоточивость	Часто
	Кератит, эктропион, диплопия, энтропион, ухудшение и снижение остроты зрения	Нечасто
	Отек века	Редко
	Язвенный кератит, дефект эпителия роговицы, перфорация роговицы	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Экхимоз	Часто
	Сыпь/дерматит	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Раздражение и отек лица	Часто
	Утомляемость	Нечасто

Таблица 7. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у пациентов с цервикальной дистонией

Системно-органный класс (СОК)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Инфекции и инвазии	Ринит и инфекция верхних дыхательных путей	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, гипертония, гипестезия, сонливость и головная боль	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия и блефароптоз	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ и дисфония	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Дисфагия	Очень часто
	Сухость в ротовой полости и тошнота	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечная слабость	Очень часто
	Скованность и болезненность движений	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль	Очень часто
	Астения, гриппоподобный синдром, недомогание	Часто
	Лихорадка	Нечасто

Таблица 8. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у детей с фокальной спастичностью нижних конечностей

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Вирусная инфекция и инфекционный отит	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость, нарушение походки и парестезия	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия, мышечная атония и боль в конечностях	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Недержание мочи при напряжении	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Недомогание, боль в точке инъекции и астения	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения	Часто

Таблица 9. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у пациентов с фокальной спастичностью верхней конечности

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Психические нарушения	Депрессия и бессонница	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Гипертония	Часто
	Гипестезия, головная боль, парестезия, нарушение координации, амнезия	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Головокружение	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотензия	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота и оральная парестезия	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Экхимоз и пурпура	Часто
	Дерматиты, зуд и высыпания	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в конечностях и мышечная слабость	Часто
	Артралгия и бурсит	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в точке инъекции, лихорадка, гриппоподобный синдром, кровоизлияние и раздражение в точке инъекции	Часто
	Астения, боль, гиперчувствительность в точке инъекции, недомогание и периферический отек	Нечасто

Таблица 10. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у пациентов с фокальной спастичностью нижней конечности

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия, скованность мышц и суставов, мышечная слабость	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отек	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения	Часто

Изменений в профиле общей безопасности при повторных введениях не наблюдалось.

Таблица 11. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у пациентов со страбизмом

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны органа зрения	Блефароптоз, нарушения движения глазного яблока	Очень часто
	Ретробульбарное кровоизлияние, повреждение глазного яблока, синдром Эйди-Холмса	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0803)

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
	Кровоизлияние в стекловидное тело	Редко

Таблица 12. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у пациентов с идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекция мочевыводящих путей	Очень часто
	Бактериурия	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дизурия	Очень часто
	Задержка мочеиспускания, поллакиурия, лейкоцитурия	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Объем остаточной мочи*	Часто

*Примечание: * - повышенный объем остаточной мочи (ООМ) после опорожнения, не требующий катетеризации.*

Распространенными нежелательными реакциями, связанными с процедурой, являлись дизурия и гематурия.

Таблица 13. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у пациентов с недержание мочи при нейрогенной гиперактивности детрузора

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекция мочевыводящих путей [a,b], бактериурия [b]	Очень часто
Психические нарушения	Бессонница[a]	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Запор[a]	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечная слабость[a], мышечный спазм[a]	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Задержка мочеиспускания[a,b]	Очень часто
	Гематурия*[a,b], дизурия*[a,b], дивертикул мочевого пузыря[a]	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость[a], нарушение походки[a]	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Объем остаточной мочи**[b]	Очень часто
Травмы, отравления и осложнения процедур	Автономная дисрефлексия*[a], падения[a]	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Примечание:
** - нежелательные реакции, связанные с процедурой;*
*** - повышенный ООМ, не требующий катетеризации;*
a - нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клиническом исследовании II фазы и основном клиническом исследовании III фазы;
b - нежелательные реакции, наблюдавшиеся в постмаркетинговом исследовании Ботокс 100 ЕД у пациентов с рассеянным склерозом, без катетеризации на исходном уровне.

Изменений в типе нежелательных реакций при повторном применении препарата не наблюдалось.

Таблица 14. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс у пациентов с хронической мигренью

Системно-органный класс (СОК)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, мигрень, лицевой парез	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	Блефароптоз	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Дисфагия	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд, сыпь	Часто
	Болезненность кожи	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в шее, миалгия, скелетно-мышечная боль, скованность мышц и суставов, мышечные спазмы, мышечное напряжение, мышечная слабость	Часто
	Боль в челюсти	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в точке инъекции	Часто

Таблица 15. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс при коррекции межбровных морщин

Системно-органный класс (СОК)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Инфекции и инвазии	Инфекция	Нечасто
Психические нарушения	Тревожность	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, парестезия	Часто
	Головокружение	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Блефароптоз	Часто
	Блефарит, боль в глазах, нарушение зрения (включая снижение остроты)	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Часто
	Сухость во рту	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Эритема, ощущение стянутости кожи	Часто
	Отечность (лица, век, периорбитальной области), фотосенситизация, кожный зуд, сухость кожи.	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Локальная мышечная слабость	Часто
	Мышечные подергивания	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в области лица, отек в месте инъекции, экхимоз, боль в месте инъекции, раздражение в месте инъекции	Часто
	Гриппоподобный синдром, астения, лихорадка	Нечасто

Таблица 26. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс при коррекции периорбитальных морщин

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	Блефароптоз, отек века	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Гриппоподобный синдром, геморрагии и гематомы в месте инъекции*	Часто
	Боль в месте инъекции*, парестезии в месте инъекции	Нечасто

*Примечание: * - реакции, связанные с процедурой*

Таблица 37. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Ботокс при коррекции лобных морщин

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	ОРВИ	Часто
Психические нарушения	Чувство напряженности	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Птоз брови, головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения	Отек века	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд в области лба	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Гематома и кровоизлияние в месте инъекции*	Очень часто
	Боль в области инъекций, гриппоподобный синдром	Часто

*Примечание: * - реакции, связанные с процедурой.*

Дополнительная информация

Нижеприведенный список включает в себя нежелательные лекарственные реакции и иные нежелательные явления, которые были описаны с момента начала продажи препарата на рынке, независимо от показаний, и которые могут служить дополнением к реакциям, перечисленным в Разделах 4.4 и 4.8.

Таблица 48. Нежелательные реакции, зарегистрированные в пострегистрационный период

Системно-органный класс (СОК)	Предпочтительный термин
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактический шок, отек Квинке, сывороточная болезнь, крапивница
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия
Нарушения со стороны нервной системы	Плексопатия плечевого сплетения, дисфония, дизартрия, лицевой парез, гипестезия, мышечная слабость, миастения гравис, периферическая нейропатия, парестезия, радикулопатия, судороги, обморок, лицевой паралич
Нарушения со стороны органа зрения	Закрытоугольная глаукома (при лечении блефароспазма), страбизм, ослабление четкости и другие нарушения зрения, сухость глаз (асоциированная с периорбитальными инъекциями), отек век
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Гипакузия, звон в ушах, головокружение
Нарушения со стороны сердца	Аритмия, инфаркт миокарда
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Аспирационная пневмония (некоторые случаи с летальным исходом), диспноэ, угнетение дыхания, дыхательная недостаточность
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, диарея, запор, сухость во рту, дисфагия, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция, псориазоформный дерматит, многоформная эритема, гипергидроз, мадароз, зуд, сыпь, брови Мефистофеля*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс (СОК)	Предпочтительный термин
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечная атрофия, миалгия, локальные мышечные подергивания/тики
Общие нарушения и реакции в месте введения	Атрофия вследствие денервации, недомогание, лихорадка

** стянутость кожи в виде «бровей Мефистофеля» отмечалась при инъекциях в область лобной мышцы при хронической мигрени и коррекции межбровных морщин.*

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан:
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан,
Адрес: 010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, д.13
Телефон: +7(7172) 78-99-11
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки могут включать: птоз, диплопию, дисфагию, расстройство речи, общую слабость или дыхательную недостаточность. В случае поражения мышц глотки и пищевода может произойти аспирация с последующим развитием аспирационной пневмонии.

Чрезмерные дозы могут вызывать локальный, удаленный или генерализованный нервно-мышечный паралич, см. раздел 4.4.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Симптомы передозировки, как правило, не проявляются сразу же после инъекции.

Ни одного случая системной токсичности вследствие случайной инъекции Ботокс не наблюдалось.

Лечение

При случайном введении избыточной дозы или проглатывании препарата Ботокс пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение нескольких недель для выявления клинических проявлений и симптомов мышечной слабости, локальной или удаленной от места инъекции, . Необходимо предусмотреть возможность оказания немедленной медицинской помощи, в том числе, в условиях стационара.

Пациентам с параличом дыхательной мускулатуры может потребоваться интубация и перевод на искусственную вентиляцию легких до улучшения состояния. 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 ее введения клинические эффекты ботулинического токсина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Миорелаксанты; миорелаксанты периферического действия; другие миорелаксанты периферического действия.

Код АТХ: M03AX01

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

Фармакологический эффект препарата Ботокс развивается в месте инъекции.

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 сенсибилизации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Блефароспазм

В рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом клиническом исследовании в параллельных группах сравнивалась безопасность и эффективность двух форм препарата Ботокс (активное вещество, полученное из различных мастер-банков клеток, одним из которых является текущая формула Ботокс) у пациентов с доброкачественным эссенциальным блефароспазмом. В исследование были включены пациенты, ранее получавшие терапию препаратом Ботокс, и лечение состояло из однократного курса инъекций в круговую мышцу глаза обоих глаз. Доза (максимально допустимая - 100 ЕД) и точки инъекций определялись исследователем на основании реакции пациентов на предыдущее воздействие препарата Ботокс. Пациентов наблюдали в течение 12 недель после лечения.

В исследование было включено 98 пациентов (48 в группе, принимавшей текущую форму препарата Ботокс). Успешность лечения оценивалась по пятибалльной шкале от 0 до 4, где 0 равнялся «отсутствию», а 4 равнялся «тяжелому» инвалидизирующему спазму век и, возможно, других лицевых мышц. Снижение до ≤ 2 баллов на обоих глазах считалось успешным лечением. Первичная временная точка была на 4-й неделе. Средняя доза, полученная пациентами, составляла 33 ЕД на глаз, вводимые в 3-15 точек. По сравнению с более ранней версией препарата Ботокс, эффективность лечения текущим препаратом Ботокс составляла примерно 90% на 4-й неделе.

Гемифациальный спазм

В открытом исследовании 56 пациентам с гемифациальным спазмом вводили начальную дозу от 10 до 50 ЕД с последующим 22-недельным наблюдением. Пациентам, у которых не наблюдалось улучшения на 4-й неделе, повторно вводили от 5 до 50 ЕД препарата. Субъектов наблюдали на 2-й, 4-й (если требовалось повторное лечение), 6-й, 14-й и 22-й неделе. Клиническая эффективность для различных верхних и нижних лицевых мышц оценивалась при каждом посещении.

У всех 56 пациентов наблюдалось улучшение, а у 62,5% (35/56) наблюдалось заметное улучшение. При оценке состояния мышц верхней половины лица улучшение наблюдалось у всех пациентов. При оценке нижних лицевых мышц, ответившими на лечение были признаны все пациенты за исключением двух.

Цервикальная дистония

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование у пациентов с цервикальной дистонией. В исследование были включены пациенты с цервикальной дистонией и положительным ответом на лечение препаратом Ботокс в анамнезе. Исследование было разделено на 2 периода лечения:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

открытый период, в течение которого все пациенты получали Ботокс, при этом дозировка и точки инъекций определялись исследователем индивидуально, и двойной слепой период, в течение которого пациенты, ответившие на лечение в открытом периоде, получали либо Ботокс, либо плацебо. Между этими двумя периодами был интервал до 6 недель. Всего пациентам вводили от 140 до 360 ЕД Ботокс.

В открытый период было обследовано 214 пациентов, из которых 170 были рандомизированы в двойную слепую часть исследования (88 в группе Ботокс, 82 в группе плацебо), где наблюдались с интервалом в 2 недели в течение 10 недель после введения препарата. Первичными переменными эффективности были изменение положения головы (измеряемое по Шкале тяжести цервикальной дистонии) и процент пациентов, у которых наблюдалось какое-либо улучшение состояния по шкале общей оценки врача через 6 недель после лечения. Боль, которая является важным симптомом цервикальной дистонии, оценивалась пациентами по частоте и интенсивности. Кроме того, функциональное ограничение трудоспособности оценивалось врачом и пациентом.

Ботокс как клинически, так и статистически значимо превосходил плацебо по обеим основным переменным эффективности через 6 недель. Ботокс также был статистически значимо лучше, чем плацебо в снижении интенсивности и частоты боли. Также наблюдались значительные улучшения в оценке нетрудоспособности врачом и пациентом на 6-й неделе.

Страбизм

В большом ретроспективном обзоре были оценены 677 случаев лечения взрослых пациентов с косоглазием, получивших один или несколько курсов препарата Ботокс. У 55% этих пациентов было отмечено улучшение до 10 призматических диоптрий при оценке через шесть месяцев и более после инъекции.

Фокальная спастичность у детей

Эффективность и безопасность препарата Ботокс для лечения спастичности нижних конечностей у детей в возрасте от 2 лет и старше оценивали в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании. В исследование были включены 382 педиатрических пациента (128 получили 8 ЕД/кг Ботокс, 126 - 4 ЕД/кг Ботокс и 128 - плацебо) со спастичностью нижних конечностей из-за ДЦП и исходным показателем по модифицированной шкале Ашворта (MAS) ≥ 2. Общую дозу 4 ЕД/кг Ботокс (максимум 150 ЕД) или 8 ЕД/кг Ботокс (максимум 300 ЕД), либо плацебо вводили внутримышечно и распределяли между икроножной, камбаловидной и задней большеберцовой мышцами. Все больные получали стандартизированную лечебную физкультуру. Для локализации инъецируемых мышц требовалось использование ЭМГ контроля, стимуляции нервов или ультразвуковые методы. Пациенты наблюдались в течение 12 недель. Пациенты, удовлетворяющие критериям отбора, могли в дальнейшем участвовать в открытом расширенном исследовании, в котором они получали до пяти процедур в дозах до 10 ЕД/кг (максимум 340 ЕД) при лечении более чем одной конечности.

Первичной конечной точкой эффективности была средняя величина изменения оценки по MAS для голеностопного сустава на 4-й и 6-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Ключевой вторичной конечной точкой была средняя величина изменения общего клинического впечатления (CGI) на 4-й и 6-й неделе по оценке врача. Оценка врача по шкале достижения цели (GAS) для активных и пассивных функциональных целей расценивалась

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

как вторичная конечная точка на 8 и 12 неделе. Походку у пациентов оценивали с помощью Эдинбургской визуальной шкалы походки (EVG) на 8-й и 12-й неделе.

Статистически значимые улучшения по сравнению с плацебо были продемонстрированы у пациентов, получавших Ботокс в дозах 4 и 8 ЕД/кг для первичной конечной точки и большинства временных точек до 12-й недели. Улучшение по шкале MAS было одинаковым в обеих группах лечения Ботокс со статистически значимо более высокой долей ответивших (определяемой как улучшение по крайней мере на 1 балл) по сравнению с плацебо на 2, 6 и 8 неделях для группы 8 ЕД/кг и 2 и 8 неделях для группы 4 ЕД/кг.

Эффективность и безопасность препарата Ботокс для лечения спастичности верхних конечностей у детей в возрасте от 2 лет и старше оценивали в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. В исследование были включены 234 ребенка (77 получили 6 ЕД/кг Ботокс, 78 - 3 ЕД/кг Ботокс и 79 - плацебо) со спастичностью верхних конечностей из-за ДЦП или инсульта и исходной оценкой по MAS ≥ 2 для вовлеченных мышц (сгибатели локтя или запястья).

Общую дозу 3 ЕД/кг (максимум 100 ЕД) или 6 ЕД/кг (максимум 200 ЕД) или плацебо вводили внутримышечно и распределяли между мышцами локтя или запястья и пальцами рук. Все пациенты получали стандартизированную эрготерапию. Для правильной локализации мышц для инъекций требовалось использование ЭМГ, стимуляции нервов или УЗИ. Пациенты наблюдались в течение 12 недель. Пациенты, соответствующие критериям, могли участвовать в открытом расширенном исследовании, в котором они получали лечение до пяти раз в дозах до 10 ЕД/кг (максимум 340 ЕД), при одновременном лечении более одной конечности.

Первичной конечной точкой было среднее изменение от исходного оценки по MAS для основной группы мышц (локоть или запястье) на 4-й и 6-й неделях, а ключевой вторичной конечной точкой было среднее значение CGI на 4-й и 6-й неделях. Оценка врача по шкале GAS для активных и пассивных целей использовалась как вторичная конечная точка на 8-й и 12-й неделях. Боль оценивали с использованием шкалы оценки выраженности боли по выражению лица (FPS) у части пациентов.

Статистически значимые улучшения по сравнению с плацебо были продемонстрированы у пациентов, получавших препарат Ботокс в дозах 3 и 6 ЕД/кг для первичной конечной точки и во всех временных точках до 12-й недели. Улучшение оценки по MAS было одинаковым в обеих группах лечения препаратом Ботокс. Однако ни в одном случае разница с плацебо не превышала 1 балла по MAS. Результат анализа данных пациентов, ответивших на лечение, колебался приблизительно в пределах 10–20 %.

Фокальная спастичность верхней конечности

Эффективность и безопасность препарата Ботокс для лечения спастичности верхних конечностей у взрослых оценивали в нескольких рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

В опорное исследование №1 были включены 126 взрослых пациентов (64 пациента, получавших препарат Ботокс, и 62 пациента, получавших плацебо), со спастичностью верхних конечностей (оценка по шкале Ашворта не менее 3 баллов для сгибателей запястья и не менее 2 баллов для сгибателей пальцев), длящейся не менее 6 месяцев после инсульта. Препарат Ботокс (суммарная доза от 200 до 240 ЕД) или плацебо вводили внутримышечно в глубокий сгибатель пальцев, поверхностный сгибатель пальцев, лучевой сгибатель запястья,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

локтевой сгибатель запястья и, при необходимости, в приводящую мышцу и в длинный сгибатель большого пальца. Результаты исследования по первичной конечной точке и ключевым вторичным конечным точкам представлены в таблице 19.

Во второе исследование были включены 124 взрослых пациента, перенесших инсульт, со спастичностью верхних конечностей, которым вводили 400 ЕД препарата Ботокс (240 ЕД в сгибатели запястья, пальцев и большого пальца и 160 ЕД в сгибатели локтевого сустава; N = 61) или 240 ЕД препарата Ботокс (в сгибатели запястья, пальцев и большого пальца и плацебо в сгибатели локтевого сустава; N = 63). Пациенты наблюдались в течение 12 недель, затем переходили к открытой фазе, во время которой они могли получить до трех дополнительных курсов лечения 400 ЕД Ботокс, распределенными между мышцами с минимальными 12-недельными интервалами. Основные результаты эффективности для сгибателей локтевого сустава представлены в таблице 20.

Таблица 19. Первичная и вторичные конечные точки эффективности для 6-й недели в исследовании №1

	Ботокс **200-240 ЕД (N = 64)**	**Плацебо (N = 62)**
Среднее изменение от исходного оценки по шкале Ашворта для тонуса мышц-сгибателей запястья [a]	-1,7 *	-0,5
Средняя общая оценка ответа на лечение врачом [b]	1,8 *	0,6
Среднее изменение от исходного оценки по шкале Ашворта для тонуса мышц-сгибателей пальцев [a]	-1,3 *	-0,5
Среднее изменение от исходного оценки по шкале Ашворта для тонуса мышц-сгибателей большого пальца [a]	-1,66 *	-0,48

***** *Статистически значимо отличается от плацебо ($p < 0,05$).*

[a] *Шкала Ашворта представляет собой 5-балльную шкалу (0 [отсутствие повышения мышечного тонуса], 1, 2, 3 и 4 [ригидность конечности при сгибании или разгибании]), которая измеряет силу, требуемую для движения конечности в суставе, при этом снижение оценки соответствует уменьшению спастичности.*

[b] *Общая оценка врачом ответа на лечение с точки зрения качества жизнени пациента, использующая 4-балльную шкалу (от -4 = очень заметное ухудшение состояния до +4 = очень заметное улучшение состояния).*

Таблица 20. Результаты эффективности для сгибателей локтевого сустава на 6-й неделе в исследовании № 2

	Ботокс 400 ЕД (локоть - 160 ЕД) (N = 61)	**Ботокс 240 ЕД (локоть-плацебо) (N = 63)**
Доля пациентов, ответивших на лечение, по оценке MAS для сгибателей локтевого сустава [a]	68,9 % *	50,8 %
Среднее изменение от исходного оценки по MAS для мышц-сгибателей локтевого сустава [b]	-1,09 **	-0,71
Средний балл CGI по оценке врача [c]	1,5	1,4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Доля пациентов, ответивших на лечение, по оценке CGI врачом [d]	82,0 %	79,4 %
Средний балл CGI по оценке пациента [c]	1,2	1,3
Среднее изменение от исходного оценки по шкале NRS для боли в локтевом суставе [e]	-0,9	-0,6
Среднее изменение от исходного оценки по шкале DAS для положения конечностей [f]	-0,6	-0,2

* Отличие от 240 единиц = 18,1%; 95% доверительный интервал от 1,1 до 35,0.

*** Номинальное значение p < 0,05.*

[a] *Доля пациентов с улучшением ≥ 1 по MAS.*

[b] *MAS представляет 6-балльную шкалу (0 [отсутствие повышения мышечного тонуса], 1, 1+, 2, 3 и 4 [ригидность конечности при сгибании или разгибании]), которая измеряет силу, требуемую для движения конечности в суставе, снижение оценки соответствует уменьшению спастичности.*

[c] *Оценка по шкале CGI, даваемая врачом или пациентом, характеризует общее улучшение от -4 (значительное ухудшение) до +4 (значительное улучшение).*

[d] *Доля пациентов с оценкой CGI ≥ +1.*

[e] *Интенсивность боли в локтевом суставе оценивалась по шкале от 0 до 10, где 0 - «отсутствие боли», а 10 — «боль настолько сильная, насколько вы можете ее представить».*

[f] *Шкала оценки инвалидизации (DAS) представляет собой 4-балльную шкалу от 0 до 3, где 0 означает отсутствие инвалидизации, а 3 - серьезную инвалидизацию.*

В общей сложности 84 пациента из второго исследования получили немаскированные курсы лечения препаратом Ботокс приводящих мышц/внутренних ротаторов плеча. Результаты, достигнутые на 6-й неделе на основании оценки MAS для мышц плечевого сустава, представлены ниже.

Таблица 21. Результаты эффективности для плечевого сустава
на 6-й неделе немаскированного лечения в исследовании № 2

	Открытый курс 1 (N = 72)	**Открытый курс 2 (N = 76)**	**Открытый курс 3 (N = 56)**
Средняя оценка исходного тонуса мышц плечевого сустава по MAS	3,4	3,3	3,2
Среднее изменение от исходного тонуса мышц плечевого сустава по MAS	-0,7	-0,6	-0,5

В третьем исследовании приняли участие 53 взрослых пациента, перенесших инсульт, со спастичностью верхних конечностей. Пациенты получали однократное лечение конкретных мышц фиксированной дозой препарата Ботокс 300 ЕД (150 ЕД для локтевого сустава; 150 ЕД для плечевого сустава), Ботокс 500 ЕД (250 ЕД для локтевого сустава; 250 ЕД для плечевого сустава) или плацебо, разделенных между мышцами, обеспечивающими движения в локтевом и плечевом суставах.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 22. Результаты эффективности для сгибателей плечевого сустава на 6-й неделе в исследовании № 3

	Ботокс 300 ЕД (N = 18)	**Ботокс 500 ЕД (N = 17)**	**Плацебо (N = 18)**
Среднее изменение от исходного по MAS для мышц-сгибателей локтевого сустава	-1,47	-1,62 *	-0,74
Доля пациентов, ответивших на лечение, по оценке MAS сгибателей локтевого сустава [a]	72,2 %	75,0 %	47,1 %
Среднее изменение от исходного тонуса мышц плечевого сустава по MAS	-1,4	-1,6	-1,4
Средняя оценка врачом CGI для плечевого сустава [b]	1,22	1,21	1,04
Средний балл CGI по оценке врача [c]	1,31	1,21	0,94

***** *Статистически значимо отличается от плацебо ($p < 0,05$).*

[a] *Доля пациентов с улучшением ≥ 1 по MAS.*

[b] *Оценка по шкале CGI для плечевого сустава характеризует общее улучшение от -4 (значительное ухудшение) до +4 (значительное улучшение).*

[c] *Оценка CGI характеризует общее улучшение от -4 (значительное ухудшение) до +4 (значительное улучшение).*

Исследование № 4 представляло собой 52-недельное рандомизированное, двойное слепое, контролируемое и открытое исследование фазы III, которое включало в общей сложности 61 пациента с перенесенным инсультом, которые получали препарат Ботокс в не более чем три пораженные мышцы плечевого сустава (большую грудную с большой круглой мышцей или без нее и широчайшую мышцу спины). Результаты изменения мышечного тонуса плеча по сравнению с исходным уровнем, измеренные врачом по шкале сопротивления пассивным движениям (REPAS) и шкале достижения цели (GAS), представлены в таблице ниже.

Таблица 23. Результаты эффективности для плечевого сустава на 10-й неделе после 2-й инъекции или на 24-й неделе в исследовании № 4

	Ботокс (N=20)	**Плацебо (N=20)**
Среднее изменение от исходного оценки тонуса мышц плечевого сустава по шкале REPAS [a]	-0,6	-0,2
У пациентов с исходным уровнем REPAS ≥ 2	-0,7	-0,2
У пациентов с исходным уровнем REPAS ≥ 3	-1,1	-0,5
Средний балл по GAS по оценке врача [b]		
Основная цель	0,0	-0,8
Второстепенная цель	-0,2	-0,9

[a] *Шкала REPAS количественно характеризует сопротивление пассивным движениям при пассивных движениях рук и ног и дает оценку от 0 (отсутствие повышения тонуса) до 4 (ригидность конечности при сгибании или разгибании), где более высокий балл означает большее сопротивление движению. Здесь представлены данные REPAS для плечевого*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

сустава.

[b] *Шкала достижения цели (GAS) представляет собой 6-балльную шкалу, используемую врачом для оценки: -3 (хуже, чем первоначально), -2 (как в начале), -1 (меньше, чем ожидалось), 0 (ожидаемый результат), +1 (несколько больше, чем ожидаемый результат), +2 (намного больше, чем ожидаемый результат).*

В четырех исследованиях у взрослых со спастичностью верхних конечностей нейтрализующие антитела были найдены у 2 из 406 пациентов (0,49 %), получавших лечение препаратом Ботокс. Один из этих пациентов не ответил ни на один курс лечения. У другого пациента наблюдался непостоянный клинический ответ как до, так и после сероконверсии.

Фокальная спастичность нижних конечностей

Было проведено 9 исследований у пациентов со спастичностью нижних конечностей после инсульта, включая 7 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (4 из 7 исследований включали открытую фазу), одно двойное слепое расширенное исследование и одно открытое исследование. В данные завершенные исследования были включены 1164 пациента со спастичностью нижних конечностей, перенесших инсульт; 1082 пациента из группы «Все пациенты, получавшие Ботокс» получали лечение в дозах от 25 до 800 ЕД и 498 пациентов получали плацебо. Два плацебо-контролируемых исследования фазы III [Исследование №1 (BTX108512) и исследование №2 (191622-116)] продемонстрировали статистически и клинически значимое улучшение тонуса голеностопного сустава, измеренное с помощью шкал MAS и CGI. Кроме того, исследование №2 продемонстрировало значительное улучшение тонуса сгибателей пальцев ног (длинный сгибатель большого пальца и длинный сгибатель пальцев).

Исследование №1
Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование фазы III было проведено у взрослых, перенесших инсульт, со спастичностью нижней конечности, затрагивающей голеностоп. Всего было рандомизировано 120 пациентов для получения либо препарата Ботокс (n = 58) (общая доза составляла 300 ЕД), либо плацебо (n = 62 пациента).

Значимое улучшение по сравнению с плацебо наблюдалось в первичной конечной точке и вплоть до 12 недели для общего изменения от исходного оценки MAS голеностопа, которая рассчитывалась с использованием методики площади под кривой (ППК). Лечение препаратом Ботокс также сопровождалось значительным улучшением CGI исследователя о функциональной инвалидизации по сравнению с плацебо. Снижение мышечного тонуса было клинически значимым, как продемонстрировано значительной корреляцией с общими оценками исследователя и пациента.

Исследование №2
Данное рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование включало 468 пациентов, перенесших инсульт (233 получали Ботокс и 235 получали плацебо), со спастичностью голеностопа (не менее 3 баллов по MAS) и перенесенным инсультом не менее, чем за 3 месяца до исследования. От 300 до 400 ЕД препарата Ботокс или плацебо вводили внутримышечно в исследуемые мышцы (икроножную, камбаловидную, большеберцовую) и дополнительные мышцы – длинный сгибатель большого пальца, длинный сгибатель пальцев, короткий сгибатель пальцев, разгибатель большого пальца и прямую мышцу бедра.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Первичной конечной точкой было среднее изменение от исходного уровня по MAS голеностопа на 4 и 6 неделе, а ключевой вторичной конечной точкой был средний балл CGI на 4 и 6 неделях. Статистически и клинически значимые отличия в группах Ботокс против плацебо были продемонстрированы для первичного параметра эффективности определенного по MAS и ключевого вторичного параметра CGI, они представлены в таблице ниже. Для первичной конечной точки среднего балла MAS для голеностопа на 4 и 6 неделях не наблюдалось улучшения от исходного уровня для пациентов в возрасте 65 лет и старше в группе Ботокс по сравнению с плацебо.

Таблица 24. Первичные и ключевые вторичные конечные точки эффективности

Показатель	**Ботокс 300 - 400 ЕД (популяция ITT) (N = 233)**	**Плацебо (N = 235)**
Среднее изменение от исходного для подошвенных сгибателей голеностопа по шкале MAS		
Среднее значение 4 и 6 Неделя	-0,8*	-0,6
Среднее значение показателя CGI по оценке исследователя		
Среднее значение 4 и 6 Неделя	0,9*	0,7
Среднее изменение оценки для сгибателей пальцев по шкале MAS		
Длинный сгибатель большого пальца Среднее значение 4 и 6 Неделя	-1,02*	-0,6
Длинный сгибатель пальцев Среднее значение 4 и 6 Неделя	-0,88	-0,77
Среднее изменение от исходного для подошвенных сгибателей голеностопа по шкале MAS для пациентов	**≥ 65 лет N = 60**	**≥ 65 лет N = 64**
Среднее значение 4 и 6 Неделя	-0,7	-0,7

*Примечание: * статистически значимое отличие от плацебо (p < 0,05).*

Хроническая мигрень

Препарат Ботокс оценивался в двух многонациональных, многоцентровых, 56-недельных исследованиях, которые включали 24 недели с 2-мя курсами инъекций двойной слепой фазы сравнения препарата Ботокс и плацебо, за которой последовала открытая 32-недельная фаза с 3-мя курсами инъекций. В общей сложности 1384 взрослых пациента с хронической мигренью, которые либо никогда не получали, либо не использовали какие-либо сопутствующие средства профилактики головной боли в течение 28-дневного исходного периода, страдали от головной боли более 15 дней в месяц, 50% из которых были мигренью / вероятной мигренью, и более 4 эпизодов головной боли, были изучены в 2-х клинических исследованиях фазы III.

Пациенты были рандомизированы на группу плацебо и группу, получающую 155-195 ЕД Ботокс каждые 12 недель, в течение 2-х курсов инъекций двойной слепой фазы. Они могли получить 3 дополнительных курса инъекций открытой фазы - всего максимум 5 курсов инъекций. Пациентам было разрешено использовать терапию при острой головной боли (65,5% злоупотребляли методами лечения острой головной боли в течение исходного периода). Лечение препаратом Ботокс продемонстрировало статистически (p<0,001) и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

клинически значимые улучшения от исходного уровня по сравнению с плацебо: на 50% уменьшились количество дней с головной болью, средняя частота дней с умеренной/сильной головной болью и общее суммарное количество часов головной боли в день.

Результаты теста воздействия головной боли (HIT-6) и опросников качества жизни, специфичного для мигрени (MSQ), показали, что Ботокс обладает длительным эффектом и улучшает функционирование, жизненный тонус, психологический стресс и общее качество жизни (см. таблицу ниже).

Таблица 25. Ключевые конечные точки эффективности на 24-й неделе (первичная временная точка) в объединенных исследованиях фазы III

Среднее изменение от исходного уровня на 24-й неделе	**Ботокс (N = 688)**	**Плацебо (N = 696)**	**Значение p**
Количество дней с головной болью	-8,4	-6,6	< 0,001
Количество дней с умеренной/сильной головной болью	-7,7	-5,8	< 0,001
Количество дней с мигренью/возможной мигренью	-8,2	-6,2	< 0,001
Доля пациентов с уменьшением на 50% количества дней с головной болью	47 %	35 %	< 0,001
Общее совокупное количество часов головной боли в дни головной боли	-120	-80	< 0,001
Частота эпизодов головной боли	-5,2	-4,9	0,009
Общие показатели теста влияния головной боли (HIT-6)	-4,8	-2,4	< 0,001

Гиперактивный мочевой пузырь

Проведены два двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных мультицентровых клинических исследования III фазы продолжительностью 24 недели у пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря (ГМП), с выраженными симптомами недержания мочи, неотложными позывами к мочеиспусканию и частыми мочеиспусканиями. Всего 1105 пациентов, симптомы заболевания у которых не купировались должным образом посредством антихолинергической терапии (неадекватная реакция либо непереносимые побочные эффекты), было рандомизировано для получения либо 100 ЕД препарата Ботокс (N = 557), либо плацебо (N = 548).

В обоих исследованиях наблюдались значимые улучшения от исходных по всем симптомам ГМП со 2 недели после введения Ботокс 100 ЕД в сравнении с плацебо.

Лечение препаратом Ботокс сопровождалось значительным улучшением в сравнении с плацебо качества жизни, связанного с состоянием здоровья, которое определялось по опроснику качества жизни для пациентов с недержанием мочи (I-QOL), а также «Королевскому опроснику здравоохранения» (KHQ) (включая влияние недержания, ролевые ограничения, социальные ограничения, физические ограничения, личные отношения, эмоции, сон/энергию и оценку тяжесть/адаптация). Результаты опорных исследований представлены ниже в Таблице 26.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Всего 834 пациента участвовали в долгосрочном открытом расширенном исследовании. Во всех конечных точках эффективности пациенты показали устойчивую реакцию на повторные курсы лечения.

Таблица 26. Первичные и вторичные конечные точки эффективности на исходном уровне и изменение относительно исходных значений в объединенных опорных исследованиях

Показатель	Ботокс 100 ЕД (N = 557)	Плацебо (N = 548)	Значение p
Ежедневная частота эпизодов недержания мочи*			
Средние исходные значения	5,49	5,39	
Среднее изменение на 2 неделе	-2,85	-1,21	< 0,001
Среднее изменение на 6 неделе	-3,11	-1,22	< 0,001
Среднее изменение на 12 неделе [a]	**-2,80**	**-0,95**	**< 0,001**
Доля положительного ответа на лечение с использованием шкалы пользы лечения %			
Неделя 2	64,4	34,7	< 0,001
Неделя 6	68,1	32,8	< 0,001
Неделя 12[a]	**61,8**	**28,0**	**< 0,001**
Ежедневная частота эпизодов болезненного позыва к мочеиспусканию			
Средние исходные значения	11,99	11,48	
Среднее изменение на 2 неделе	-1,53	-0,78	< 0,001
Среднее изменение на 6 неделе	-2,18	-0,97	< 0,001
Среднее изменение на 12 неделе[b]	**-2,35**	**-0,87**	**< 0,001**
Ежедневная частота эпизодов императивного позыва к мочеиспусканию			
Средние исходные значения	8,82	8,31	
Среднее изменение на 2 неделе	-2,89	-1,35	< 0,001
Среднее изменение на 6 неделе	-3,56	-1,40	< 0,001
Среднее изменение на 12 неделе[b]	**-3,30**	**-1,23**	**< 0,001**
Общая оценка качества жизни пациентов с недержанием мочи			
Средние исходные значения	34,1	34,7	
Среднее изменение на 12 неделе[bc]	**+22,5**	**+6,6**	**< 0,001**
Королевский опросник здравоохранения: Ролевое ограничение			
Средние исходные значения	65,4	61,2	
Среднее изменение на 12 неделе[bc]	**-25,4**	**-3,7**	**< 0,001**
Королевский опросник здравоохранения: Социальное ограничение			
Средние исходные значения	44,8	42,4	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Показатель	Ботокс 100 ЕД (N = 557)	Плацебо (N = 548)	Значение p
Среднее изменение на 12 неделе[bc]	**-16,8**	**-2,5**	**< 0,001**

Примечание:
** процент пациентов, у которых недержание мочи отсутствовало, на 12 неделе составлял 27,1% для группы, принимавшей Ботокс, и 8,4% для группы, принимавшей плацебо; доли пациентов, у которых наблюдалось, по меньшей мере 75% и 50% сокращение количества эпизодов недержания мочи, составляли 46,0% и 60,5% в группе, принимавшей Ботокс, в сравнении с 17,7% и 31,0% в группе, принимавшей плацебо, соответственно;*
[a] комбинированные первичные конечные точки;
[b] вторичные конечные точки;
[c] заранее установленное минимально важное изменение относительно исходных значений составило +10 пунктов для I-QOL и -5 пунктов для KHQ.

В опорных исследованиях ни у одного из 615 пациентов, образцы крови которых анализировались, не обнаруживались нейтрализующие антитела к Ботокс. У пациентов из базового исследования III фазы и открытого исследования антитела вырабатывались у 0 из 954 пациентов (0,0 %), получавших Ботокс 100 ЕД, и у 3 из 260 пациентов (1,2 %) после последующего получения, по меньшей мере, одной дозы 150 ЕД. У одного из этих трех пациентов сохранялся клинический эффект.

В плацебо-контролируемых исследованиях не наблюдалось различий в профиле безопасности между пациентами в возрасте 65 лет и старше по сравнению с молодыми пациентами, за исключением инфекции мочевыводящих путей, где заболеваемость была выше у пациентов в возрасте 65 лет и старше как в группах плацебо, так и в группах Ботокс по сравнению с молодыми пациентами.

Недержание мочи вследствие нейрогенной гиперактивности детрузора

Было проведено два двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных, многоцентровых клинических исследований III фазы у пациентов с недержанием мочи из-за нейрогенной гиперактивности детрузора (НГД), которые либо опорожнялись спонтанно, либо использовали катетеризацию. В исследование был включен 691 пациент с повреждением спинного мозга или рассеянным склерозом без адекватного результата лечения по меньшей мере одним антихолинергическим препаратом. Эти пациенты были рандомизированы для приема либо Ботокс 200 ЕД (n = 227), либо Ботокс 300 ЕД (n = 223), либо плацебо (n = 241).

В обоих исследованиях III фазы значительные улучшения по сравнению с плацебо в первичной переменной эффективности - изменение от исходного еженедельной частоты эпизодов недержания наблюдалось в группах Ботокс (200 ЕД и 300 ЕД) в первичной временной точке эффективности на 6 неделе, включая процентное соотношение пациентов, у которых недержание мочи отсутствовало. Наблюдались значительные улучшения уродинамических параметров, в том числе увеличение максимальной цистометрической емкости и снижение пикового давления детрузора при первом непроизвольном сокращении детрузора. Значительные улучшения, по сравнению с плацебо, наблюдались у пациентов, страдающих от недержания, в отношении определенных показателей качества жизни, связанного со здоровьем, согласно шкале I-QOL (включая избегающее поведение, психосоциальное воздействие и социальное смущение). Доза Ботокс 300 ЕД не имела

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

дополнительных преимуществ по сравнению с дозой 200 ЕД. Результаты объединенных опорных исследований представлены в Таблице 27.

Таблица 27. Первичные и вторичные конечные точки на исходном уровне и изменение относительно исходных значений в объединенных опорных исследованиях

Показатель	Ботокс 200 ЕД (N = 227)	Плацебо (N = 241)	Значение p
Еженедельная частота недержания мочи*			
Средние исходные значения	32,4	31,5	
Среднее изменение на 2 неделе	-17,7	-9,0	< 0,001
Среднее изменение на 6 неделе [a]	**-21,3**	**-10,5**	**< 0,001**
Среднее изменение на 12 неделе	-20,6	-9,9	< 0,001
Максимальная цистометрическая емкость (мл)			
Средние исходные значения	250,2	253,5	
Среднее изменение на 6 неделе [b]	**+153,6**	**+11,9**	**< 0,001**
Максимальное давление детрузора во время первого непроизвольного сокращения детрузора (см вод.ст.)			
Средние исходные значения	51,5	47,3	
Среднее изменение на 6 неделе [b]	**-32,4**	**+1,1**	**< 0,001**
Общая оценка качества жизни у пациентов с недержанием мочи[c,d]			
Средние исходные значения	35,37	35,32	
Среднее изменение на 6 неделе [b]	**+25,89**	**+11,15**	**< 0,001**
Среднее изменение на 12 неделе	+28,89	+8,86	< 0,001

Примечание:
** процент пациентов, у которых не наблюдалось недержание мочи, на 6 неделе составил 37 % для группы, получавшей препарат Ботокс, 200 ЕД, и 9 % для группы плацебо. Доли пациентов, достигавших по меньшей мере 75 % сокращения эпизодов недержания мочи по сравнению с исходными значениями, составляли 63 % и 24 % соответственно. Доли пациентов, достигавших по меньшей мере 50 % сокращения по сравнению с исходным, составляли 76 % и 39 % соответственно.*
[a] *первичная конечная точка;*
[b] *вторичные конечные точки;*
[c] *шкала общей оценки I-QOL в диапазоне от 0 (максимальное число проблем) до 100 (полное отсутствие проблем);*
[d] *в опорных исследованиях, предварительно указанное минимально значимое различие (МЗР) для общей оценки I-QOL составляло 8 пунктов – на основании МЗР оценок от 4 до 11 пунктов, описываемых у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора.*

В опорных исследованиях (300 ЕД и 200 ЕД) ни у одного из 475 пациентов, образцы крови которых анализировались, не выявлялись нейтрализующие антитела. У пациентов, образцы которых анализировались в рамках программы разработки (включая открытое дополнительное исследование) нейтрализующие антитела вырабатывались в 3 из 300 случаев (1,0 %) при получении Ботокс 200 ЕД и в 5 из 258 случаев (1,9 %) после получения, по меньшей мере, одной дозы 300 ЕД. У четверых из этих восьми пациентов сохранялся клинический эффект.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Межбровные морщины

В двух мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях в параллельных группах идентичного дизайна пациенты с межбровными морщинами умеренной или тяжелой выраженности при максимальном нахмуривании были рандомизированы для получения препарата Ботокс (n=405) или плацебо (n=132). Выраженность межбровных морщин значительно снижалась на срок до 120 дней в группе, получавшей Ботокс по сравнению с группой плацебо, что измерялось оценкой исследователем выраженности межбровных морщин при максимальном нахмуривании бровей и в состоянии покоя, а также общей оценкой субъектом изменения внешнего вида межбровных морщин. Через 30 дней после введения препарата у 80 % пациентов, получавших препарат Ботокс, исследователи отметили устойчивый ответ на терапию (отсутствие морщин или их легкая выраженность при максимальном нахмуривании) и 89 % пациентов отметили, что ощущают умеренное или более чем умеренное улучшение, по сравнению с 3,0% и 6,8% пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Третье открытое исследование было проведено для подтверждения сохраняющейся эффективности повторных инъекций Ботокс. По завершении двойных слепых исследований пациенты смогли перейти к этой открытой фазе с повторными курсами лечения с интервалом в 120 дней. Терапевтический эффект сохранялся в течение трех циклов инъекций, причем результаты показали повышение эффективности после многократных сессий инъекций.

Лобные морщины

В клинических исследованиях участвовало 822 пациента с умеренными или выраженными лобными и межбровными морщинами, заметными при максимальном нахмуривании (N = 254, исследование № 191622-142), а также с морщинами данного типа, сопровождавшимися периорбитальными морщинами умеренными или выраженными при улыбке (N = 568, исследование 191622-143). В данных исследованиях лобные морщины лечили вместе с межбровными морщинами.

Как по оценке врача-исследователя, так и по субъективной оценке участников исследования, доля пациентов с отсутствием или легкими лобными морщинами при максимальном подъеме бровей на 30 день после введения препарата Ботокс была выше, чем после введения плацебо. Также определяли долю пациентов, достигших улучшения как минимум в 1 балл при оценке выраженности лобных морщин в покое и пациентов с отсутствием морщин или их легкой выраженностью при максимальном поднятии бровей. Результаты исследования обобщены в Таблице 28.

В совокупности 116 и 150 пациентов в течение 1 года прошли 3 цикла введения препарата Ботокс в дозе 40 ЕД (20 ЕД в лобные морщины + 20 ЕД в межбровные морщины) и в дозе 64 ЕД (20 ЕД в лобные морщины + 20 ЕД в межбровные морщины + 24 ЕД в периорбитальные морщины), соответственно. Частота ответа со стороны лобных морщин совпадала во всех проведенных циклах.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 28. Оценка выраженности лобных морщин врачом-исследователем и пациентом при максимальном подъеме бровей на 30 день после введения препарата Ботокс или плацебо (доля и количество пациентов, ответивших на терапию)

№ исследования	Конечная точка	Ботокс	Плацебо	Ботокс	Плацебо
		Оценка исследователем		Оценка пациентом	
Исследование 191622-142 40 ЕД (20 ЕД лобные морщины + 20 ЕД межбровные морщины)	Лобные морщины при максимальном напряжении[a]	94,8 % (184/194)	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194)	0,0 % (0/60)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Лобные морщины в покое[b]	86,2 % (162/188)	22,4 % (13/58)	89,7 % (174/194)	10,2 % (6/59)
		p < 0,0001		p < 0,0001	
Исследование 191622-143 40 ЕД (20 ЕД лобные морщины + 20 ЕД межбровные морщины)	Лобные морщины при максимальном напряжении[a]	90,5 % (201/222)	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222)	3,6 % (4/111)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Лобные морщины в покое[b]	84,1 % (185/220)	15,9 % (17/107)	83,6 % (184/220)	17,4 % (19/109)
		p < 0,0001		p < 0,0001	
Исследование 191622-143 64 ЕД (20 ЕД лобные морщины + 20 ЕД межбровные морщины + 24 ЕД периорбитальные морщины)	Лобные морщины при максимальном напряжении[a]	93,6 % (220/235)	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235)	3,6 % (4/111)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Морщины верхней трети лица при максимальном напряжении[c]	56,6 % (133/235)	0,9 % (1/111)	Не применимо	
		p < 0,0001			

Примечание:
[a] доля пациентов с отсутствием морщин или их легкой выраженностью при максимальном поднятии бровей;
[b] доля пациентов, достигших как минимум 1 степени улучшения при оценке выраженности лобных морщин в покое;
[c] доля пациентов, ответивших на лечение (с отсутствием морщин всех типов или их легкой выраженностью при максимальном сокращении).

Периорбитальные морщины (гусиные лапки)

В клинических исследованиях Ботокс участвовало 1362 пациента как с изолированными периорбитальными морщинами умеренными или выраженными при улыбке (N = 445, исследование № 191622-098), так и с морщинами данного типа, сопровождавшимися умеренными или выраженными при максимальном нахмуривании межбровными морщинами (N = 917, исследование № 191622-099).

Введение препарата Ботокс приводило к существенному снижению выраженности периорбитальных морщин при улыбке, которое сохранялось в течение 5 месяцев

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(p < 0,001 при сравнении с показателем в группе плацебо). В обоих исследованиях эффективность определяли как долю пациентов с отсутствием или легкой выраженностью периорбитальных морщин при улыбке вплоть до 150 дня (в исследовании № 191622-098) или до 120 дня (исследование 191622-099).

Инъекции препарата Ботокс значимо уменьшили выраженность морщин в уголках глаз, видимых при максимально широкой улыбке, по сравнению с плацебо во всех контрольных точках исследования (p < 0,001) на срок до 5 месяцев.

Улучшение, согласно оценке исследователя, произошло в течение одной недели лечения. Измерялась доля пациентов, достигших степени выраженности «отсутствуют» или «слабо выраженные» для морщин в уголках глаз при максимально широкой улыбке в обоих опорных исследованиях; до 150 дня (конец исследования) в исследовании № 191622098 и до 120 дня (конец первого курса лечения) в исследовании № 191622-099.

Как по оценке врача-исследователя, так и по субъективной оценке участников исследования, доля пациентов с отсутствием или легкими периорбитальными морщинами при улыбке у лиц с исходно умеренной выраженностью морщин данного типа была выше, чем у пациентов с более тяжелой выраженностью. Результаты исследования, полученные на 30 день после введения препарата (первичная конечная точка эффективности), обобщены в Таблице 29.

Таблица 29. Оценка эффективности коррекции периорбитальных морщин врачом-исследователем и пациентом на 30 день после введения препарата Ботокс или плацебо (доля и количество пациентов, ответивших на терапию)

№ исследования	**Доза**	**Ботокс**	**Плацебо**	**Ботокс**	**Плацебо**
		Оценка исследователем		**Оценка пациентом**	
191622-098	24 ЕД периорбитальные морщины	66,7 %* (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 %* (129/222)	5,4 % (12/223)
191622-099	24 ЕД периорбитальные морщины	54,9 %* (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 %* (140/306)	3,3 % (10/306)
	44 ЕД (24 ЕД для периорбитальных морщин и 20 ЕД для межбровных морщин)	59,0 %* (180/305)	3,3 % (10/306)	48,5 %* (148/305)	3,3 % (10/306)

*Примечание: * p < 0,001 при сравнении с результатом в группе плацебо.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.2. Фармакокинетические свойства

Общие характеристики действующего вещества

Исследования распределения, проведенные на крысах, показывают медленную мышечную диффузию I-комплекса ботулинического токсина типа А в икроножную мышцу после инъекции, затем быстрый системный метаболизм и выделение с мочой. Количество меченного изотопом материала в мышце сокращалось за период полувыведения, равный около 10 часов. В точке инъекции радиоактивность была ограничена большими молекулами протеина, а в плазме крови – малыми молекулами, что свидетельствует о быстром системном метаболизме субстрата. В течение 24 часов после введения дозы 60 % радиоактивности было выведено с мочой. Токсин, вероятно, метаболизируется протеазами и молекулярными компонентами, которые рециркулируют обычными путями метаболизма.

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

Характеристики у пациентов

Можно полагать, что имеет место небольшое системное распределение терапевтических доз препарата Ботокс. Клинические исследования с использованием техники электромиографического анализа отдельных волокон показали увеличение ЭМГ нервно-мышечной активности в мышцах, удаленных от точки инъекции, не сопровождаемое никакими клиническими признаками или симптомами.

В терапевтических дозах Ботокс не проникает через гематоэнцефалический барьер.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования репродуктивной токсичности

При внутримышечном введении беременным мышам, крысам и кроликам инъекций Ботокс в период органогенеза, уровень, не вызывающий видимых нежелательных явлений (УНВВНЯ) при развитии, составлял 4, 1 и 0,125 ЕД/кг, соответственно. Более высокие дозы были связаны со снижением массы тела плода и/или поздним окостенением, а у кроликов отмечалось преждевременное прекращение беременности.

Исследования влияния на репродуктивную функцию

Репродуктивный УНВВНЯ после внутримышечной инъекции препарата Ботокс составлял 4 ЕД/кг у крыс-самцов и 8 ЕД/кг у крыс-самок. Введение более высоких доз сопровождалось дозозависимым снижением репродуктивной способности. В случае наступления беременности никаких нежелательных воздействий на число либо жизнеспособность эмбрионов, оплодотворенных либо зачатых крысами самцами или самками, подвергавшихся воздействию препарата, не наблюдалось.

Другие исследования

Помимо репродуктивной токсикологии проводились следующие доклинические исследования препарата Ботокс: острая токсичность, токсичность повторной инъекции, местная переносимость, мутагенность, антигенность, совместимость с кровью человека. Данные исследования не выявили никакой особой опасности для человека при клинически значимых уровнях доз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В исследовании, в котором молодые крысы получали внутримышечные инъекции Ботокс раз в две недели в течение 3 месяцев, начиная с 21-го дня после рождения, в дозах 8, 16 или 24 ЕД/кг наблюдались изменения размера/геометрии костей, ассоциированные со снижением плотности костей и костной массы вследствие пассивности конечностей, отсутствие мышечных сокращений, а также снижение прибавки массы тела. Изменения были менее серьезными при самой низкой испытанной дозе с признаками обратимости при всех уровнях дозы. Доза, не вызывающая побочных эффектов у молодых животных (8 ЕД/кг) аналогична максимальной дозе для взрослых (400 ЕД) и ниже максимальной дозы для детей (340 ЕД) в пересчете на массу тела (кг).

Общей токсичности после однократной внутридетрузорной инъекции дозы препарата Ботокс менее 50 ЕД/кг у крыс не наблюдалось. В 9-месячном исследовании внутридетрузерного введения повторной дозы (4 инъекции) наблюдался птоз при дозе 24 ЕД/кг, а также летальные исходы при дозах > 24 ЕД/кг. Дистрофия/регенерация мышечных волокон наблюдалась в скелетной мускулатуре животных при введении дозы 24 ЕД/кг и выше. Данные миопатические изменения расценивались как вторичные эффекты системного воздействия. В дополнение, дистрофия мышечного волокна наблюдалась у одного животного, получавшего дозу 12 ЕД/кг. Поражение, которое получило данное животное, было минимально серьезным, и его не связывали с какими-либо клиническими проявлениями. Достоверно так и не определили, было ли оно следствием лечения препаратом Ботокс. Доза 12 ЕД/кг обеспечивает системную экспозицию, которая в три раза выше возможной у человека при использовании препарата Ботокс в дозе 200 ЕД для лечения недержания мочи вследствие нейрогенной гиперактивности детрузора (в расчете на человека с массой тела 50 кг).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Альбумин человека
Натрия хлорид

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Условия хранения
Хранить при температуре от 2 до 8 °C или от минус 20 до минус 5 °C.

Условия хранения восстановленного лекарственного препарата
С микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно. Если препарат не был использован немедленно, продолжительность и условия хранения восстановленного препарата до использования являются ответственностью потребителя и в норме не должны превышать 24 часа при температуре 2 – 8 °C.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Условия хранения восстановленного препарата указаны в разделе 6.3.

Не замораживать после восстановления.

6.5. Характер и содержание упаковки

Флакон из прозрачного бесцветного стекла вместимостью 10 мл, укупоренный резиновой пробкой и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой. На алюминиевом колпачке надпись «ALLERGAN®», количество единиц активности и номер серии «in-bulk».
1 флакон в картонном вкладыше вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия:

- прозрачные наклейки с логотипом компании на клапанах пачки,
- перфорация на лицевой поверхности.

Номер серии на первичной и вторичной упаковке может отличаться для прослеживаемости.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Правила приготовления и хранения раствора для инъекций

Если для одной процедуры применяются флаконы с различными единицами активности препарата Ботокс, необходимо тщательно проверять количество растворителя, используемое для восстановления (растворения) препарата.

Приготовление раствора для инъекций и набор раствора в шприц следует проводить на рабочей поверхности, покрытой бумажным полотенцем с пластиковой подложкой, что обеспечит впитывание случайно пролитого препарата.

Растворение препарата Ботокс производят только стерильным физиологическим раствором без консерванта (0,9 % натрия хлорид 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 калибра 23–25 G и вводят необходимое количество растворителя во флакон. Если не наблюдается втягивания растворителя во флакон под действием вакуума, флакон не используют.

Осторожно заполните флакон соответствующим объемом восстанавливающего раствора, осторожно вращая флакон и смешивая содержимое с раствором. Встряхивание флакона и образование пены могут вызвать денатурацию препарата. Приготовленный раствор представляет собой прозрачную, бесцветную или желтоватую жидкость без посторонних включений; возможна небольшая опалесценция.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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:

- Растворить содержимое двух флаконов по 100 ЕД препарата Ботокс, вводя в каждый по 6 мл стерильного физиологического раствора без консерванта (натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %) и осторожно перемешать.
- Набрать по 4 мл полученного раствора из каждого флакона в каждый из двух шприцев емкостью 10 мл.
- Набрать по 2 мл, оставшихся в каждом из флаконов, в третий шприц емкостью 10 мл.
- Для завершающего разведения прибавить по 6 мл стерильного физиологического раствора без консерванта (натрия хлорид раствор для инъекций 0,9 %) в каждый из трех шприцев емкостью 10 мл и осторожно перемешать.

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

Таблица 30. Разведение содержимого флаконов Ботокс 100 ЕД для всех иных показаний:

Полученная доза (ЕД на 0,1 мл)	Количество растворителя (натрия хлорид, раствор для инъекций 0,9 %), добавляемого во флакон
	Флакон 100 ЕД
20	0,5 мл
10	1 мл
5	2 мл
4	2,5 мл
2,5	4 мл
1,25	8 мл

Растворенный препарат Ботокс может храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С в течение 24 часов в оригинальном флаконе. На этикетке необходимо записать дату и время растворения. После растворения препарат должен быть использован в течение 24 часов при условии правильного хранения. Неиспользованный раствор должен быть утилизирован (см. Раздел 6.6).

Весь оставшийся лекарственный препарат, а также вспомогательные инструменты и материалы, находившиеся в контакте с препаратом (шприцы, иглы и т.д.), должны быть утилизированы в соответствии с установленными правилами уничтожения отходов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.01.2025 № 1283
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ЭббВи»
125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1
тел. +7 (495) 258 42 77
адрес электронной почты: russia.info@abbvie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

На территории Российской Федерации:
ООО «ЭббВи»
125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7,
БЦ «Белые Сады», здание «А»
тел. +7 (495) 258 42 77
адрес электронной почты: pv.russia.cis@abbvie.com

На территории республики Казахстан:
Представительство компании «Эббви Биофармасьютикалс ГмбХ» в Республике Казахстан
БЦ «Алатау Гранд», ул. Тимирязева, 28в, г. Алматы, 050040,
тел: +7 (727) 222-1481
адрес электронной почты: kz_ppd_pv@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ботокс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/

CCDS v.22