

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диспорт, 500 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Commented [AG1]: По тексту к названию препарата поставить товарный знак

Commented [TG2R1]: в ОХЛП не ставится по рекомендациям ФГБУ

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс.

Один флакон содержит 500 ЕД ботулинического токсина типа А – гемагглютинин комплекса.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Ллиофилизат

Ллиофилизат белого цвета без посторонних включений.

Восстановленный раствор

Прозрачный, бесцветный раствор, без посторонних включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Диспорт показан для симптоматического лечения фокальной спастичности:

- верхних конечностей у взрослых;
- нижних конечностей у взрослых;
- нижних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше;
- верхних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше.

Препарат Диспорт показан для лечения недержания мочи у взрослых пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевого пузыря) в результате повреждения спинного мозга (травматического или нетравматического характера) или рассеянного склероза, которым выполняется периодическая чистая катетеризация мочевого пузыря.

Также препарат Диспорт показан для лечения следующих расстройств:

- цервикальная дистония у взрослых;
- блефароспазм у взрослых;
- гемифациальный спазм у взрослых;
- гипергидроз подмышечной области;
- временное улучшение внешнего вида гиперкинетических складок (мимических морщин) лица от умеренной до выраженной степени у взрослых пациентов моложе 65 лет, когда выраженность этих морщин оказывает серьезное психологическое влияние на пациента.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Общие рекомендации

- Рекомендованные дозы препарата Диспорт являются специфическими для препаратов и не являются взаимозаменяемыми с другими препаратами ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса;
- Препарат Диспорт должен вводиться специалистами, прошедшими подготовку по проведению лечения.

Фокальная спастичность верхних конечностей у взрослых

Максимальная суммарная разовая доза не должна превышать 1000 ЕД.

При лечении фокальной спастичности верхних конечностей препарат Диспорт разводят до получения концентрации 100 ЕД/мл, 200 ЕД/мл или 500 ЕД/мл (см. Таблицу 5). Препарат применяют в качестве внутримышечных инъекций по схеме, приведенной ниже.

Дозировка при начальной и последующих лечебных сессиях должна быть связана с индивидуальными особенностями и базироваться на размере, количестве и локализации вовлеченных мышц, степени спастичности, наличии локальной мышечной слабости, ответа пациента на предшествующее лечение и/или развитие нежелательных реакций в анамнезе при лечении ботулиническим токсином типа А – гемагглютинин комплексом. В клинических исследованиях дозы 500 ЕД, 1000 ЕД были распределены между мышцами, задействованными в инъекционной сессии и указанными в таблице ниже. Количество точек для инъекций зависит от объема мышц, в которые будут вводиться инъекции.

В одну точку может быть введено не более 1 мл раствора.

Таблица 1. Дозировка препарата Диспорт для лечения фокальной спастичности верхних конечностей по мышцам

Инъектируемые мышцы	Рекомендованные дозы препарата Диспорт (ЕД)
Лучевой сгибатель запястья (<i>m. flexor carpi radialis</i> (FCR))	100–200
Локтевой сгибатель запястья (<i>m. flexor carpi ulnaris</i> (FCU))	100–200
Глубокий сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum profundus</i> (FDP))	100–200
Поверхностный сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum superficialis</i> (FDS))	100–200
Длинный сгибатель большого пальца кисти (<i>m. flexor pollicis longus</i>)	100–200
Мышца, приводящая большой палец кисти (<i>m. adductor pollicis</i>)	25–50
Плечевая мышца (<i>m. brachialis</i>)	200–400
Плечелучевая мышца (<i>m. brachioradialis</i>)	100–200
Двуглавая мышца плеча (<i>m. biceps brachii</i>)	200–400
Круглый пронатор (<i>m. pronator teres</i>)	100–200
Трёхглавая мышца плеча (<i>m. triceps brachii</i>) длинная головка	150–300
Большая грудная мышца (<i>m. pectoralis major</i>)	150–300
Подлопаточная мышца (<i>m. subscapularis</i>)	150–300
Широчайшая мышца спины (<i>m. latissimus dorsi</i>)	150–300

Несмотря на то, что непосредственное место инъекции определяется пальпацией, для выбора места инъекции рекомендуется руководствоваться стандартными техниками определения, такими как электромиография, электростимуляция или ультразвуковое исследование.

Повторные инъекции препарата Диспорт должны проводиться после того, как эффект от предыдущей инъекции снизится, но не раньше, чем через 12 недель. Большинству пациентов в клинических исследованиях повторные инъекции проводились через 12–16 недель; впрочем, некоторые пациенты имели более длительный эффект – до 20 недель. Степень и паттерн спастичности мышц ко времени повторной инъекции может потребовать изменения дозы препарата Диспорт и мышц для введения инъекций. Клиническое улучшение можно ожидать через неделю после инъекций препарата Диспорт.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет): клинический опыт применения не выявил различий в ответе у пожилых и у молодых пациентов. Пожилые пациенты должны быть обследованы для оценки толерантности к ботулиническому токсину типа А из-за большой частоты сопутствующих заболеваний и терапий другими лекарственными препаратами.

Фокальная спастичность нижних конечностей у взрослых

В течение одного сеанса лечения можно вводить внутримышечно дозу до 1500 ЕД.

При лечении фокальной спастичности нижних конечностей препарат Диспорт разводят до получения концентрации 100 ЕД/мл, 200 ЕД/мл или 500 ЕД/мл (см. Таблицу 5). Препарат применяют в качестве внутримышечных инъекций по схеме, приведенной ниже.

Дозировка при начальной и последующих лечебных сессиях должна быть связана с индивидуальными особенностями и основываться на размере и количестве вовлеченных мышц, степени спастичности, также необходимо учитывать наличие локальной мышечной слабости и ответ пациента на предшествующее лечение. В клинических исследованиях дозы 1000 ЕД, 1500 ЕД были распределены между мышцами, задействованными в инъекционной сессии и указанными в таблице ниже.

В одну точку может быть введено не более 1 мл раствора.

Таблица 2. Дозировка препарата Диспорт для лечения фокальной спастичности нижних конечностей по мышцам

Мышца	Рекомендованный диапазон доз для мышцы (ЕД)	Количество точек для инъекции в одну мышцу
Основные мышцы-мишени		
Камбаловидная мышца (<i>m. soleus</i>)	300–550 ЕД	2–4
Икроножная мышца (<i>m. gastrocnemius</i>)		
Медиальная головка	100–450 ЕД	1–3
Латеральная головка	100–450 ЕД	1–3
Дистальные мышцы		
Задняя большеберцовая мышца (<i>m. tibialis posterior</i>)	100–250 ЕД	1–3
Длинный сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum longus</i>)	50–200 ЕД	1–2
Короткий сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum brevis</i>)	50–200 ЕД	1–2
Длинный сгибатель большого пальца (<i>m. flexor hallucis longus</i>)	50–200 ЕД	1–2
Короткий сгибатель большого пальца (<i>m. flexor hallucis brevis</i>)	50–100 ЕД	1–2
Проксимальные мышцы		
Прямая мышца бедра (<i>m. rectus femoris</i>)	100–400 ЕД	1–3

Мышца	Рекомендованный диапазон доз для мышцы (ЕД)	Количество точек для инъекции в одну мышцу
Мышцы задней поверхности бедра (hamstring)	100–400 ЕД	1–3
Большая приводящая мышца бедра (m. adductor magnus)	100–300 ЕД	1–3
Длинная приводящая мышца бедра (m. adductor longus)	50–150 ЕД	1–2
Короткая приводящая мышца бедра (m. adductor brevis)	50–150 ЕД	1–2
Тонкая мышца бедра (m. gracilis)	100–200 ЕД	1–3
Большая ягодичная мышца (m. gluteus maximus)	100–400 ЕД	1–2

Степень и паттерн спастичности ко времени повторной инъекции могут изменяться, что может потребовать коррекции дозы препарата Диспорт и выбора целевых мышц.

Несмотря на то, что непосредственное место инъекции определяется пальпацией, для выбора места инъекции рекомендуется руководствоваться стандартными техниками определения, такими как электромиография, электростимуляция или ультразвуковое исследование.

Повторные инъекции препарата Диспорт проводят каждые 12–16 недель или реже, основываясь на возвращении клинических симптомов, но не ранее, чем через 12 недель после предыдущей инъекции.

Фокальная спастичность верхних и нижних конечностей у взрослых

В случае необходимости лечения спастичности верхних и нижних конечностей во время одного сеанса лечения, доза препарата Диспорт для инъекций в каждую конечность должна быть адаптирована к индивидуальным потребностям, не должна превышать суммарной дозы 1500 ЕД.

Пожилые пациенты (> 65 лет): клинический опыт применения не выявил различий в ответе у пожилых и у молодых пациентов. Пожилые пациенты должны быть обследованы для оценки толерантности к препарату Диспорт из-за большой частоты сопутствующих заболеваний и терапий другими лекарственными препаратами.

Фокальная спастичность нижних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше

При лечении фокальной спастичности нижних конечностей у детей препарат Диспорт разводят до получения необходимых концентраций в соответствии с Таблицей 5. Препарат применяют для внутримышечных инъекций по схеме, приведенной ниже.

Начальные и последующие дозы во время инъекционных сессий подбирают индивидуально в соответствии с количеством, размером, расположением и степенью спастичности целевых мышц, с учетом наличия локальной мышечной слабости, ответом пациента на предыдущее лечение и/или с учетом предшествующих нежелательных реакций на ботулинический токсин. Общая максимальная доза препарата Диспорт, вводимого во время инъекционной сессии, не должна превышать 15 ЕД/кг при введении только в одну нижнюю конечность или 30 ЕД/кг при введении в обе нижние конечности. Общая доза препарата Диспорт на одну лечебную сессию не должна превышать 1000 ЕД или 30 ЕД/кг (меньшая из двух). Общую вводимую дозу распределяют между спастичными мышцами нижней (-них) конечности (-тей). В одну точку может быть введено не более 0.5 мл раствора препарата. При необходимости введения более 0.5 мл раствора в одну мышцу общий объем раствора распределяют на несколько инъекционных точек. В таблице ниже представлены рекомендованные для введения дозы и мышцы.

Commented [AG3]: Если это уместно, предлагаю скорректировать указание данной группы мышц, по аналогии с детскими показаниями, где имеется уточнение и прописаны все три мышцы, входящие в группу Hamstring. Мышцы задней поверхности бедра (m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. biceps femoris)

Commented [TG4R3]: к сожалению, в рамках запроса мы не можем вносить правки, которые не просил МЗ

Таблица 3. Дозировка препарата Диспорт для лечения фокальной спастичности нижних конечностей у детей по мышцам

Мышца	Рекомендованный диапазон доз для мышцы одной конечности (ЕД/кг массы тела)	Количество точек для инъекции в одну мышцу/группу мышц
Дистальные		
Икроножная мышца (<i>m. gastrocnemius</i>)	5–15 ЕД/кг	До 4
Камбаловидная мышца (<i>m. soleus</i>)	4–6 ЕД/кг	До 2
Задняя большеберцовая мышца (<i>m. tibialis posterior</i>)	3–5 ЕД/кг	До 2
Проксимальные		
Мышцы задней поверхности бедра (<i>m. semitendinosus</i> , <i>m. semimembranosus</i> , <i>m. biceps femoris</i>)	5–6 ЕД/кг	До 2
Приводящие мышцы бедра (<i>m. adductor longus</i> , <i>m. adductor brevis</i> , <i>m. adductor magnus</i> , <i>m. gracilis</i>)	3–10 ЕД/кг	До 2
Общая доза	Независимо от того, проводятся ли инъекции только в дистальные мышцы или только в проксимальные, или за одну лечебную сессию инъекции проводятся и в дистальные, и в проксимальные мышцы – общая доза – не более 15 ЕД/кг на одну конечность.	

Несмотря на то, что непосредственное место инъекции определяется пальпацией, для выбора места инъекции рекомендуется руководствоваться стандартными техниками определения, такими как электромиография, электростимуляция или ультразвуковое исследование.

Режим дозирования должен быть снижен у детей:

- с наличием сопутствующих заболеваний, связанных с проблемами, в частности, с глотанием или дыханием;
- у тех, у которых мышцы-мишени малы;
- у которых требуется проведение многоуровневых инъекций;
- у тех, которые получают инъекции под общим наркозом.

Во всех случаях при выборе дозы препарата требуется индивидуальная оценка соотношения риск/польза для того, чтобы уменьшить нежелательные эффекты и, в частности, риск удаленного от места инъекции распространения токсина.

Повторные инъекции препарата Диспорт проводят после снижения эффекта от предыдущей инъекции, но не ранее, чем через 12 недель. Большинству пациентов в клинических исследованиях повторные инъекции проводились через 16–22 недель, впрочем, некоторые пациенты имели более длительный эффект – до 28 недель. Степень и паттерн спастичности ко времени повторной инъекции могут изменяться, что может потребовать коррекции дозы препарата Диспорт и выбора целевых мышц. Клиническое улучшение, как правило, наступает в течение 2-х недель после инъекций препарата Диспорт.

Фокальная спастичность верхних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше

При лечении фокальной спастичности верхних конечностей у детей препарат Диспорт разводят до получения необходимых концентраций в соответствии с Таблицей 5. Препарат применяют для внутримышечных инъекций по схеме, приведенной ниже.

Дозировка при начальной и последующих лечебных сессиях должна быть связана с индивидуальными особенностями и основываться на размере, количестве и расположении вовлеченных мышц, степени спастичности, также необходимо учитывать наличие локальной мышечной слабости, ответ пациента на предшествующее лечение и/или нежелательные реакции на ботулинический токсин в анамнезе.

Максимальная доза препарата Диспорт, вводимого во время инъекционной сессии в одну верхнюю конечность, не должна превышать 16 ЕД/кг или 640 ЕД (меньшая из двух). При введении препарата в обе верхние конечности во время инъекционной сессии, максимальная доза препарата Диспорт не должна превышать 21 ЕД/кг или 840 ЕД (меньшая из двух). Общую вводимую дозу распределяют между спастичными мышцами верхней (-них) конечности (-тей). В одну точку может быть введено не более 0.5 мл раствора препарата. В таблице ниже представлены рекомендованные для введения дозы и мышцы.

Таблица 4. Дозировка препарата Диспорт для лечения фокальной спастичности верхних конечностей у детей по мышцам.

Мышца	Рекомендованный диапазон доз для мышцы одной верхней конечности (ЕД/кг массы тела)	Количество точек для инъекции в одну мышцу
Плечевая мышца (<i>m. brachialis</i>)	3–6 ЕД/кг	До 2
Плечелучевая мышца (<i>m. brachioradialis</i>)	1,5–3 ЕД/кг	1
Двуглавая мышца плеча (<i>m. biceps brachii</i>)	3–6 ЕД/кг	До 2
Круглый пронатор (<i>m. pronator teres</i>)	1–2 ЕД/кг	1
Квадратный пронатор (<i>m. pronator quadratus</i>)	0,5–1 ЕД/кг	1
Лучевой сгибатель запястья (<i>m. flexor carpi radialis</i> (FCR))	2–4 ЕД/кг	До 2
Локтевой сгибатель запястья (<i>m. flexor carpi ulnaris</i> (FCU))	1,5–3 ЕД/кг	1
Глубокий сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum profundus</i> (FDP))	1–2 ЕД/кг	1
Поверхностный сгибатель пальцев (<i>m. flexor digitorum superficialis</i> (FDS))	1,5–3 ЕД/кг	До 4
Короткий сгибатель большого пальца кисти (<i>m. flexor pollicis brevis</i>)	0,5–1 ЕД/кг	1
Мышца, противопоставляющая большой палец кисти (<i>m. opponens pollicis</i>)	0,5–1 ЕД/кг	1
Мышца, приводящая большой палец кисти (<i>m. adductor pollicis</i>)	0,5–1 ЕД/кг	1

Мышца	Рекомендованный диапазон доз для мышцы одной верхней конечности (ЕД/кг массы тела)	Количество точек для инъекции в одну мышцу
Общая доза	До 16 ЕД/кг в одну верхнюю конечность (и не превышая 21 ЕД/кг в обе верхние конечности)	

Несмотря на то, что непосредственное место инъекции может быть определено на основании анатомических ориентиров и пальпацией, для более точного положения иглы и выбора места инъекции рекомендовано дополнительно использовать электромиографию, электростимуляцию или ультразвуковое исследование.

Повторные инъекции препарата Диспорт проводят после снижения эффекта от предыдущей инъекции, но не ранее, чем через 16 недель. Большинству пациентов в клинических исследованиях повторные инъекции проводились через 16–28 недель, впрочем, некоторые пациенты имели более длительный эффект – до 34 недель. Степень и паттерн спастичности ко времени повторной инъекции могут изменяться, что может потребовать коррекции дозы препарата Диспорт и выбора целевых мышц.

Фокальная спастичность верхних и нижних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше

В случае необходимости лечения спастичности верхних и нижних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше во время одного сеанса лечения, доза препарата Диспорт не должна превышать 30 ЕД/кг или 1000 ЕД (меньшее из двух).

Повторные инъекции в верхние и нижние конечности следует рассматривать не раньше, чем через 12–16 недель после предыдущей инъекционной сессии. Оптимальное время для повторного лечения должно быть выбрано на основании индивидуального прогресса и реакции на лечение.

Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора

Препарат Диспорт применяется в виде внутримышечных инъекций. Для лечения недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора, препарат Диспорт разводят 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций до получения 15 мл восстановленного раствора, содержащего 600 ЕД или 800 ЕД. Дополнительная информация по разведению препарата представлены в подразделе «Правила приготовления раствора для инъекций».

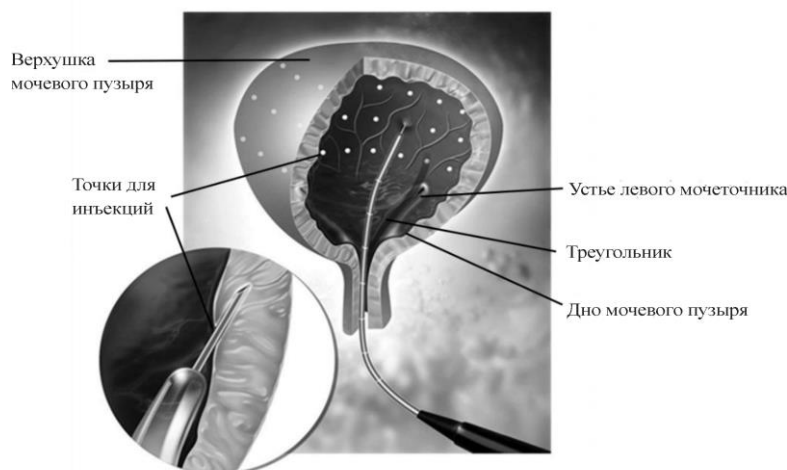
Профилактическая антибактериальная терапия назначается в течение не менее 3 дней до лечения и в течение не менее 3 дней после введения препарата Диспорт. Рекомендуется прекратить прием антикоагулянтов не менее, чем за 3 дня до процедуры инъекции и возобновить прием только на следующий день после инъекции. При необходимости возможно применение препаратов, содержащих низкомолекулярные гепарины, за сутки до введения препарата Диспорт.

Перед инъекцией для более комфортного введения цистоскопа в мочеиспускательный канал возможно использование местного анестетика в виде раствора или геля. Также, в соответствии с принятым в клинике подходом, используют внутримышечное введение разведенного анестетика (в сочетании с седативными препаратами или без них) или общую анестезию. В случае местного введения анестетика в мочевой пузырь необходима катетеризация мочевого пузыря и его промывание 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций до начала введения препарата Диспорт.

Мочевой пузырь должен быть наполнен достаточным количеством 0,9 % раствора натрия хлорида с целью адекватной визуализации точек инъекции.

Препарат Диспорт следует применять у пациентов, которым регулярно проводят периодическую чистую катетеризацию мочевого пузыря.

Рекомендованная доза препарата Диспорт составляет 600 ЕД, при недержании мочи тяжелой степени тяжести – 800 ЕД.



Общая вводимая доза должна быть разделена на 30 внутримышечных инъекций, равномерно распределенных по всей мышце детрузора, избегая треугольника. Препарат Диспорт вводится с помощью гибкого или жесткого цистоскопа, иглу следует вводить примерно на 2 мм вглубь детрузора, вводя по 0,5 мл раствора в точки, расположенные на расстоянии примерно 1 см друг от друга (см. рисунок). В качестве последней инъекции вводят примерно 0,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций до достижения полной дозы.

После завершения процедуры введения всех 30 внутримышечных инъекций 0,9 % раствор натрия хлорида, использованный для визуализации стенки мочевого пузыря, следует вывести. Пациент должен находиться под наблюдением в течение, как минимум, 30 минут после инъекций. Клиническое улучшение отмечается в течение 2 недель после лечения. Следует рассмотреть возможность повторных инъекций после уменьшения эффекта предыдущей инъекции, но не ранее, чем через 12 недель после предшествующих инъекций в мочевой пузырь. В клинических исследованиях медиана времени повторного введения составила 39–47 недель на основе запроса пациента о повторном лечении, при этом может наблюдаться более продолжительный эффект, поскольку более 40 % пациентов не получали повторного лечения через 48 недель.

Цервикальная дистония у взрослых

При лечении цервикальной дистонии препарат Диспорт разводят до получения концентрации 500 ЕД/мл (см. Таблицу 5). Препарат применяют в качестве внутримышечных инъекций по схеме, приведенной ниже.

Дозы, рекомендуемые для лечения цервикальной дистонии, применяются у взрослых больных всех возрастов, имеющих нормальную массу тела и удовлетворительное развитие мышц шеи. Снижение дозы препарата возможно при значимом дефиците массы тела пациента или у лиц пожилого возраста со сниженной мышечной массой тела.

Начальная суммарная разовая доза препарата для лечения цервикальной дистонии составляет 500 ЕД. Данная доза распределяется между двумя-тремя наиболее активными мышцами шеи.

При ротационной кривошее дозу препарата (500 ЕД) распределяют следующим образом: 350 ЕД в ременную мышцу головы (*m. splenius capitis*), ипсилатерально направлению ротации

головы и 150 ЕД в грудино-ключично-сосцевидную мышцу (*m. sternocleidomastoideus*), контрлатеральную ротации.

При латероколлизе (наклоне головы к плечу) дозу препарата (500 ЕД) распределяют следующим образом: 350 ЕД вводят ипсилатерально в ременную мышцу головы (*m. splenius capitis*) и 150 ЕД ипсилатерально в грудино-ключично-сосцевидную мышцу (*m. sternocleidomastoideus*). В случаях, сопровождающихся поднятием плеча за счет трапецевидной мышцы (*m. trapezius*) или мышцы, поднимающей лопатку (*m. levator scapulae*), может потребоваться лечение в соответствии с видимой гипертрофией мышц или по данным электромиографического обследования. Когда требуется введение в три мышцы, то доза 500 ЕД распределяется следующим образом: 300 ЕД препарата вводят в ременную мышцу головы (*m. splenius capitis*), 100 ЕД – в грудино-ключично-сосцевидную мышцу (*m. sternocleidomastoideus*) и 100 ЕД – в третью мышцу (трапецевидную мышцу или мышцу, поднимающую лопатку).

При ретроколлизе (наклоне головы назад), дозу 500 ЕД препарата распределяют следующим образом: по 250 ЕД в каждую ременную мышцу головы (*m. splenius capitis*). Двусторонние инъекции в ременную мышцу головы (*m. splenius capitis*) могут повысить риск появления слабости мышц шеи.

Для лечения других форм цервикальной дистонии большое значение имеет применение электромиографии (ЭМГ) для выявления и введения препарата в наиболее активные мышцы. ЭМГ следует использовать для диагностики всех сложных форм цервикальной дистонии или при повторном обследовании пациентов с отсутствием положительной динамики после введения препарата, для проведения инъекций в глубокие мышцы и у пациентов с избыточной массой тела и трудно пальпируемыми мышцами шеи.

При последующем назначении препарата дозы могут быть адаптированы в соответствии с полученным эффектом и возникшими нежелательными реакциями. Рекомендуемые суммарные дозы находятся в пределах от 250 до 1000 ЕД, применение более высоких доз может сопровождаться увеличением частоты нежелательных реакций, в частности дисфагии. Максимальная суммарная разовая доза не должна превышать 1000 ЕД.

Инъекции можно повторять каждые 16 недель или по мере необходимости, но не чаще, чем раз в 12 недель.

Безопасность и эффективность препарата Диспорт при лечении цервикальной дистонии у детей не подтверждена.

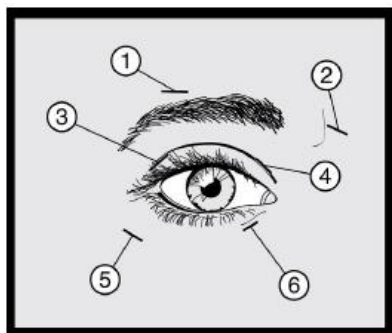
Блефароспазм и гемифациальный спазм у взрослых

При лечении блефароспазма и гемифациального спазма препарат Диспорт разводят до получения концентрации 200 ЕД/мл (см. Таблицу 5). Препарат применяют в качестве подкожных инъекций медиально и латерально в соединение между пресеptальной и глазничной частями верхней и нижней частей круговой мышцы глаза (*m. orbicularis oculi*).

На основании диапазона доз, использованных в ходе клинических исследований, начальная доза препарата Диспорт для лечения блефароспазма составляет 40 ЕД на каждый глаз (исходя из соотношения эффективность/переносимость).

Максимальная доза для лечения блефароспазма и гемифациального спазма не должна превышать 120 ЕД на каждый глаз.

Инъекции в объеме 0,05 мл (10 ЕД) следует проводить медиально и латерально в соединение между пресеptальной и глазничной частями верхней (3 и 4) и нижней (5 и 6) частей круговой мышцы (*m. orbicularis oculi*) каждого глаза. Для проведения инъекций в верхнее веко, с целью уменьшения риска возникновения птоза, иглу следует направлять в сторону от центра, чтобы не задеть мышцу, поднимающую верхнее веко (*m. levator palpebrae superioris*). Ниже приведена схема, показывающая места проведения инъекций.



Инъекции следует повторять приблизительно каждые 12 недель или по показаниям для предупреждения рецидива симптомов (но не чаще, чем раз в 12 недель).

В зависимости от тяжести заболевания, если эффект от предыдущей инъекции не был достигнут, при каждом последующем введении препарата, суммарную дозу следует увеличить до:

- 60 ЕД/глаз (например, 0,05 мл (10 ЕД) медиально и 0,1 мл (20 ЕД) латерально),
- 80 ЕД/глаз: (например, 0,1 мл (20 ЕД) медиально и 0,1 мл (20 ЕД) латерально),
- или до 120 ЕД/глаз: (например, 0,1 мл (20 ЕД) медиально и 0,2 мл (40 ЕД) латерально),

над каждым глазом и под ним, по схеме, описанной ранее. Если спазм влияет на остроту зрения, могут быть также использованы дополнительные точки введения во фронтальную мышцу (*m. frontalis*) над бровью (1 и 2). Дозы 80 ЕД и 120 ЕД на каждый глаз обладают более продолжительным эффектом. Однако, частота случаев нежелательных реакций, включая птоз, является дозозависимой.

В случае одностороннего блефароспазма инъекции следует ограничить областью пораженного глаза.

Пациентов с гемифациальным спазмом лечат так же, как пациентов с односторонним блефароспазмом.

Рекомендуемые дозы применяются у взрослых любого возраста, включая пожилых пациентов.

Безопасность и эффективность препарата Диспорт при лечении блефароспазма и гемифациального спазма у детей не подтверждена.

Гипергидроз подмышечной области

При лечении гипергидроза подмышечной области препарат Диспорт разводят до получения концентрации 200 ЕД/мл (см. Таблицу 5). Препарат применяют внутривожно по схемам, приведенным ниже.

Рекомендуемой начальной дозой лечения подмышечного гипергидроза является 100 ЕД на одну подмышечную область. Если желаемый эффект не достигается, то возможно последующее увеличение дозы до 200 ЕД препарата Диспорт. Максимальная разовая доза не должна превышать 200 ЕД на одну подмышечную область.

Область введения препарата определяют пробой Минора.

Проба проводится до лечения и, при необходимости, в динамике, при комнатной температуре (22–24 °C) после 15 – минутного отдыха пациента.

Для проведения пробы необходимо:

- 5 % спиртовой раствор йода;

- картофельный крахмал;
- маркер;
- антисептик;
- кисточка;
- марлевые салфетки.

Пациент находится в положении лежа, руки под головой. Область потоотделения обрабатывают 5 % - ным спиртовым раствором йода и через 1 мин на эту зону салфеткой или кисточкой наносят тонким слоем картофельный крахмал. Результаты теста оценивают через 5 мин. При наличии потоотделения визуально наблюдается окрашивание обработанной поверхности в синий цвет. Интенсивность окраски (от бледно-синего до сине-черного) коррелирует с активностью потоотделения. После проведенной пробы площадь гипергидроза отмечают маркером, затем крахмал смывают спиртом или другим антисептиком.

Внутрикожные инъекции проводят в десять точек в каждой подмышечной области, в каждую точку вводят по 10 ЕД препарата в объеме 0,05 мл, т.е. 100 ЕД на одну область. В большинстве случаев рекомендуемая начальная доза подавляет потоотделение на срок до 48 недель. Периодичность повторных инъекций определяют индивидуально при восстановлении исходного уровня потоотделения, но не чаще, чем раз в 12 недель. Если есть какие-либо доказательства кумулятивного эффекта при повторных инъекциях, сроки проведения повторных инъекций для каждого пациента определяют индивидуально.

Безопасность и эффективность препарата Диспорт при лечении гипергидроза подмышечной области у детей не подтверждена.

Временное улучшение внешнего вида гиперкинетических складок (мимических морщин) лица от умеренной до выраженной степени у взрослых пациентов моложе 65 лет, когда выраженность этих морщин оказывает серьезное психологическое влияние на пациента

При лечении мимических морщин препарат Диспорт разводят до получения концентрации 200 ЕД/мл (см. Таблицу 5). Препарат применяют по схемам, приведенным ниже.

Основной областью применения препарата Диспорт с целью косметической коррекции является верхняя половина лица. Нижняя половина лица и шея подвергаются коррекции путем введения ботулинического токсина гораздо реже.

При проведении инъекций рекомендуется применять стерильные иглы калибра 29–30 G.

Суммарная рекомендуемая доза при однократном введении во все четыре области (межбровная область, область лба, области наружного угла глаза и спинки носа) не должна превышать 200 ЕД.

Межбровная область

Для коррекции вертикальных складок в межбровной области инъекции препарата производятся в мышцу, сморщивающую бровь (*m. corrugator supercilii*) по 8–10 ЕД на 2–4 точки и в мышцу гордецов (*m. procerus*) по 5–10 ЕД в 2 точки. Суммарная доза составляет от 42 до 100 ЕД.

Область лба

Устранение гиперкинетических складок в области лба производится путем введения препарата в область максимального напряжения лобной мышцы (*m. frontalis*). Количество точек введения может быть произвольным. Все они должны располагаться на 2 см выше линии бровей, на одной линии или V-образно. Оптимальная суммарная доза препарата Диспорт в этой области составляет 30–40 ЕД (максимальная 90 ЕД) из расчета по 5–15 ЕД на одну точку, общее количество точек 4–6.

Область наружного угла глаза

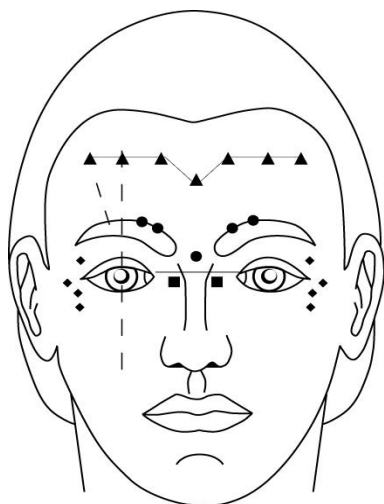
Коррекция складок в области наружного угла глаза (“гусиные лапки”) осуществляется подкожным введением в точки, расположенные на 1 см латеральнее от наружного угла глаза, из расчета 5–15 ЕД препарата Диспорт на одну точку введения. Количество точек от 2 до 4 на каждый глаз. Максимальная рекомендуемая суммарная доза на обе стороны составляет 120 ЕД.

Частота повторных инъекций зависит от сроков восстановления мимической активности мышц. Длительность эффекта составляет 3–4 месяца.

Если во время первой инъекции была введена адекватная доза препарата, то при проведении второй и последующих инъекций суммарная доза препарата Диспорт может быть уменьшена на 15–20 ЕД для соответствующих областей. При этом возможно увеличение интервала между инъекциями препарата до 6–9 месяцев. Если первоначальная доза препарата была недостаточной, то при повторных инъекциях ее следует увеличить.

Область спинки носа

Для коррекции морщин в области спинки носа инъекции осуществляются в середину брюшка носовых мышц. Доза распределяется по 5–10 ЕД на 1–2 точки в каждую мышцу.



Точки введения

- – коррекция межбровной области
- ▲ – коррекция области лба
- – коррекция области спинки носа
- ◆ – коррекция наружного угла глаза

Миорелаксирующее действие препарата Диспорт на мимические мышцы лица клинически проявляется на 2–3 день после введения и достигает максимума на 14–15 день. Рекомендуемые дозы препарата Диспорт для использования в эстетической медицине не вызывают системных нежелательных реакций.

Применение у детей

Безопасность и эффективность терапии гиперкинетических морщин ботулиническим токсином типа А у детей младше 18 лет не была подтверждена.

4.3. Противопоказания

Общие

Препарат Диспорт противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата.

Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора

Препарат Диспорт противопоказан пациентам с инфекциями мочевыводящих путей на момент лечения.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при введении препарата при нарушениях функций глотания и дыхания; заболеваниях, ведущих к нарушению нервно-мышечной передачи, трудностям глотания или дыхания; субклинических или клинических проявлениях нарушения нервно-мышечной передачи (таких как миастения гравис); хронических респираторных заболеваниях; при введении препарата в случае, когда мышцы-мишени выказывают избыточную слабость или атрофию; при применении препаратов, влияющих напрямую, либо опосредованно, на нервно-мышечную передачу (таких как, аминогликозиды, курарепоподобные недеполяризующие блокаторы, миорелаксанты); пожилой возраст.

С особой осторожностью следует повторно вводить препарат пациентам, у которых отмечены аллергические реакции на предыдущую инъекцию препарата; у пациентов с замедленным временем свертываемости крови и при воспалении/инфекции в предполагаемом месте введения.

Особую осторожность следует соблюдать при лечении детей, у которых имеется значительная неврологическая слабость, дисфагия или недавняя аспирационная пневмония или заболевание легких.

Лечение препаратом должно проводиться специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении подобных состояний, и прошедших подготовку по проведению лечения.

Были зарегистрированы нежелательные реакции, связанные с действием токсина на удаленные мышцы, такие как дисфагия, значительное снижение мышечного тонуса, а также пневмония; в очень редких случаях - смерть. Пациенты, получающие препарат Диспорт в терапевтических дозах, могут испытывать общую мышечную слабость. Риск возникновения подобных нежелательных реакций может быть уменьшен при соблюдении рекомендаций по дозированию препарата, применении минимально эффективных доз и не превышении максимально рекомендованных доз препарата.

Пациенты с заболеваниями, ведущими к поражению нервно-мышечной передачи, трудностями глотания или дыхания имеют более высокий риск развития данных эффектов. У таких пациентов лечение препаратом Диспорт должно проводиться под строгим медицинским контролем и только в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск.

Пациенты с субклиническими или клиническими проявлениями поражения нервно-мышечной передачи (т.к. миастения гравис) должны проходить терапию препаратом только под тщательным контролем медицинских работников. Такие пациенты могут иметь повышенную чувствительность к препаратам ботулинического токсина, которые могут вызвать у них резко выраженную мышечную слабость. Пациенты, подверженные неврологическим заболеваниям, имеют более высокий риск развития данной нежелательной реакции.

При лечении фокальной спастичности нижних конечностей у взрослых пациентов, особенно у пожилых, нужно внимательно наблюдать за пациентами, так как лечение может увеличить риск падения.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях, при лечении взрослых пациентов со спастичностью нижних конечностей, 6,3 % и 3,7 % пациентов испытывали падение в группах препарата Диспорт и плацебо, соответственно.

Сообщалось о развитии синдрома «сухого» глаза при применении препарата Диспорт у пациентов с глабеллярными морщинами, с морщинами в области наружного угла глаза, с блефароспазмом и гемифациальным спазмом, при котором уменьшается продукция слезы и снижается частота моргания, приводящие к поражению роговицы.

На фоне проводимой терапии ботулиническими токсинами типа А или В были зарегистрированы очень редкие случаи смерти, вызванные дисфагией (нарушение глотания), пневмопатией (включая, но не ограничиваясь диспноэ, респираторную недостаточность, остановку дыхания), и/или у пациентов с выраженной астенией.

С осторожностью следует вводить препарат Диспорт больным с нарушениями функций глотания и дыхания, так как данные нарушения могут быть усугублены вследствие распространенного действия токсина на соответствующие мышцы.

У пациентов с хроническими респираторными заболеваниями в редких случаях имеется риск развития аспирации.

Не рекомендуется превышать рекомендованные дозы и частоту введения препарата Диспорт.

Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть предупреждены о необходимости срочного обращения к врачу в случаях возникновений нарушений глотания, речи или респираторных проблем.

Препарат Диспорт не должен применяться для лечения спастичности у пациентов с фиксированной контрактурой.

Как и для других препаратов для внутримышечного введения, препарат Диспорт может быть применен у пациентов с замедленным временем свертываемости крови и при воспалении/инфекции в предполагаемом месте введения только в случаях крайней необходимости.

Остатки препарата после проведения инъекций должны быть утилизированы в соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе «Особые указания по утилизации». Во время приготовления препарата, его применения и утилизации остатков должны соблюдаться специфические меры предосторожности.

Образование противоботулинических антител отмечено в редких случаях у больных, которым проводили терапию препаратом Диспорт. Клинически нейтрализация антител проявлялась снижением терапевтического эффекта, что требовало постоянного повышения доз препарата.

В составе препарата Диспорт содержится малое количество альбумина, соответственно, невозможно полностью исключить риск передачи вирусных инфекций при использовании крови человека или продуктов крови.

Перед применением препарата Диспорт для коррекции гиперкинетических складок лица необходимо учитывать индивидуальные особенности анатомии лица: асимметрию, птоз, чрезмерный дерматохалазис, наличие рубцов и любые другие изменения анатомии лица, возникшие в результате предыдущих хирургических вмешательств.

Осторожность должна соблюдаться при введении препарата в случае, когда мышцы-мишени выказывают избыточную слабость или атрофию.

С особой осторожностью следует повторно вводить препарат больным, у которых отмечены аллергические реакции на предыдущую инъекцию препарата. В случае развития аллергических реакций дальнейшее применение препарата должно осуществляться после оценки соотношения польза/риск от лечения для пациента.

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

Применение у детей

Для лечения фокальной спастичности верхних и нижних конечностей у детей препарат Диспорт должен применяться у детей 2-х лет и старше. Постмаркетинговые сообщения о возможном отдаленном от места инъекции распространении токсина очень редко регистрировались в популяции детей с сопутствующими заболеваниями, преимущественно с церебральным параличом. В целом, доза, использованная в этих случаях, превышала рекомендованную. Были зарегистрированы редкие спонтанные сообщения о смерти, иногда связанные с аспирационной пневмонией у детей с тяжелым церебральным параличом после лечения ботулиническим токсином, в том числе после применения не по назначению (например, область шеи). Особую осторожность следует соблюдать при лечении детей, у которых имеется значительная неврологическая слабость, дисфагия или недавняя аспирационная пневмония или заболевание легких. Лечение пациентов со слабым состоянием здоровья следует назначать только в том случае, если считается, что потенциальная польза для конкретного пациента превышает риски. Перед применением необходимо проведение начальной функциональной оценки. При расчете дозы препарата учитывается вес пациента, возраст, состояние гиперактивных мышц. Для оценки эффективности введения проводится осмотр пациента, тестирование по шкалам спастичности, гониометрия, при необходимости - нейрофизиологические исследования, при возможности - видеоанализ ходьбы, при согласии пациента/его родителей - фото- и видеомониторинг.

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

Особые указания при утилизации

Сразу же после проведения инъекций оставшийся во флаконе или в шприце раствор следует инактивировать раствором гипохлорита натрия, содержащим 1 % активного хлора. Все вспомогательные материалы, находившиеся в контакте с препаратом, должны быть утилизированы в соответствии со стандартной больничной практикой.

Пролитый препарат должен быть вытерт абсорбирующей салфеткой, смоченной в 1 % растворе гипохлорита натрия. Данный препарат/раствор также может быть инактивирован при помощи автоклавирования; минимальная температура 121 °С.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эффект ботулинического токсина может усиливать действие препаратов, влияющих напрямую, либо опосредованно, на нервно-мышечную функцию (такие как, аминогликозиды, курарепоподобные недеполяризующие блокаторы, мышечные релаксанты) и такие препараты должны применяться с осторожностью у пациентов, проходящих терапию ботулиническим токсином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Есть ограниченные данные по применению ботулинического токсина типа А – гемагглютинина комплекса у беременных женщин. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность при применении высоких доз, вызывающих материнскую токсичность. Препарат Диспорт может быть использован во время беременности только, если ожидаемая польза от лечения превышает возможный риск для плода. Поэтому должна соблюдаться особая осторожность при применении препарата у беременных.

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли *Clostridium botulinum* токсин типа А – гемагглютинин комплекс в грудное молоко. Данные исследования не проводились и у животных. Следовательно, применение препарата Диспорт в период грудного вскармливания противопоказано в связи с отсутствием данных.

Фертильность

Исследования на крысах-самцах и самках показали влияние на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и работе с механизмами. При появлении нежелательных реакций, таких как мышечная слабость и зрительные расстройства, необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, описанные в данном разделе, имеют следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Общие

У пациентов с блефароспазмом; гемифациальным спазмом; кривошеей; спастичностью, связанной с церебральным параличом, инсультом или повреждением головы; аксиллярным гипергидрозом и глабеллярными морщинами, получавших лечение препаратом Диспорт в серии клинических исследований, нежелательные реакции проявлялись у 25 %.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Редко	Невропатическая амиотрофия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Зуд
	Редко	Кожная сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения, утомляемость, гриппоподобный синдром, боль/гематома в месте введения

Частота нежелательных реакций в зависимости от показания к применению

Фокальная спастичность нижних конечностей у взрослых

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Дисфагия
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Мышечная слабость, миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения, утомляемость, гриппоподобный синдром, реакции в месте введения (боль, гематома, сыпь, зуд)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Падение

Фокальная спастичность верхних конечностей у взрослых

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
-------------------------	---------	-----------------------

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Дисфагия*
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Мышечная слабость, скелетно-мышечная боль, боль в конечности
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения, утомляемость, гриппоподобный синдром, реакции в месте введения (боль, эритема, припухлость)

*Частота дисфагии основывается на суммарных данных в открытых исследованиях. В двойных слепых исследованиях, проведенных для регистрации показателя лечения фокальной спастичности верхних конечностей у взрослых (AUL), дисфагия не сообщалась.

Фокальная спастичность нижних и верхних конечностей у взрослых

При одновременном лечении препаратом Диспорт фокальной спастичности верхних и нижних конечностей в общей дозе до 1500 ЕД не наблюдалось дополнительных нежелательных реакций, кроме как тех, которые наблюдались при лечении отдельно либо верхних, либо нижних конечностей.

Фокальная спастичность нижних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Мышечная слабость, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Непроизвольное мочеиспускание
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Гриппоподобный синдром, реакции в месте введения (боль, эритема, гематома), нарушение походки, утомляемость
	Нечасто	Астения
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Падение

Фокальная спастичность верхних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Мышечная слабость, боль в конечности
	Нечасто	Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Гриппоподобный синдром, астения, утомляемость гематома в месте введения
	Нечасто	Экзема в месте введения, боль в месте введения, сыпь в месте введения, отек в месте введения

Фокальная спастичность нижних и верхних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше

При одновременном лечении препаратом Диспорт верхних и нижних конечностей у детей в возрасте 2-х лет или старше в общей дозе до 30 ЕД/кг или 1000 ЕД (меньшая из двух), не

наблюдалось дополнительных нежелательных реакций, кроме тех, которые наблюдались при лечении отдельно либо верхних, либо нижних конечностей.

Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции мочевыводящих путей*
	Часто	Бактериурия
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Снижение чувствительности
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Запор
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечная слабость
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Гематурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Гриппоподобный синдром, утомляемость

* В опорном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании инфекции мочевыводящих путей развивались у 15,8 % пациентов при применении препарата Диспорт и у 17,4 % пациентов в группе плацебо в течение первых 12 недель лечения.

Цервикальная дистония у взрослых

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение, парез лицевого нерва
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость зрения, снижение остроты зрения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Дисфония, диспноэ
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Дисфагия, сухость во рту
	Нечасто	Тошнота
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто	Мышечная слабость
	Часто	Боль в шее, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в конечностях, скелетно-мышечная скованность
	Нечасто	Атрофия мышц, слабость мышц нижней челюсти

Дисфагия носит дозозависимый эффект и происходит наиболее часто при введении препарата в грудино-ключично-сосцевидную мышцу (*m. sternomastoid*). Может потребоваться диета с исключением грубой пищи до исчезновения симптомов.

Блефароспазм и гемифациальный спазм у взрослых

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Парез лицевого нерва
	Нечасто	Паралич лицевого нерва
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Птоз
	Часто	Диплопия, сухость глаз, повышенное слезоотделение
	Редко	Офтальмоплегия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Отек век
	Редко	Заворот века

Побочное действие может иметь место при несоблюдении врачом правил выполнения инъекции (разведения, точного расчета вводимой дозы, правильного выбора точек введения, направления иглы и глубины введения), приводящих к временному параличу близлежащих к месту инъекции групп мышц.

Гипергидроз подмышечной области

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Компенсаторное потоотделение, сыпь
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Неизвестна	Реакции в месте введения* (боль, гематома, зуд, отек)

* Реакции в месте введения при лечении аксиллярного гипергидроза были сообщены в период постмаркетингового наблюдения.

Временное улучшение внешнего вида гиперкинетических складок (мимических морщин) лица от умеренной до выраженной степени у взрослых пациентов моложе 65 лет, когда выраженность этих морщин оказывает серьезное психологическое влияние на пациента

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Парез лицевого нерва
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Астенопия (слабость зрения), птоз век, отек век, повышенное слезоотделение, сухость глаза, подергивание мышц вокруг глаза
	Нечасто	Нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения
	Редко	Глазодвигательные нарушения
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь, зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Слабость в мышцах, расположенных близко к месту инъекции
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Реакции в месте введения (боль, гематома, зуд, парестезии, эритема, сыпь) Примечание: данные реакции часто наблюдались также в группе плацебо

Нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
-------------------------	---------	-----------------------

Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна	Снижение чувствительности
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Атрофия мышц

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 Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а.

Телефон: + 375-17-231-85-14

Факс: + 375-17-252-53-58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Применение больших доз препарата может вызвать дистантный и глубокий нейромышечный паралич. Передозировка может привести к увеличению риска проникновения нейротоксина в кровеносную систему и может стать причиной осложнений, которые ассоциируются с эффектами, возникающими при пищевом отравлении ботулотоксинами (такие как дисфагия и дисфония).

Симптомы передозировки могут проявляться не сразу после инъекции.

В случае передозировки при инъекции или случайном приеме внутрь пациент должен находиться под медицинским контролем в течение нескольких недель с целью наблюдения возможных симптомов увеличения мышечной слабости или мышечного паралича.

Лечение

При параличе дыхательных мышц, вызванном передозировкой, может понадобиться проведение искусственной вентиляции лёгких. В случае передозировки пациент должен находиться под медицинским наблюдением на предмет появления любых признаков и/или симптомов чрезмерной мышечной слабости или мышечного паралича. При необходимости следует начать симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M03AX01

Комплекс токсин *Clostridium botulinum* тип А – гемагглютинин блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания, нарушая, таким образом, периферическую холинергическую передачу в нервно-мышечном синапсе. Токсин обладает антагонистическим действием по отношению к процессам, приводящим к высвобождению нейромедиатора, триггером которых является ион Ca^{2+} . Это не влияет на постганглионарную холинергическую передачу или постганглионарную симпатическую передачу.

Действие токсина включает первоначальный этап, при котором токсин быстро и интенсивно связывается с мембраной пресинаптического окончания. Вторым является этап интернализации, в ходе которого токсин пересекает пресинаптическую мембрану, не вызывая развитие паралича. Наконец, токсин ингибирует высвобождение ацетилхолина, нарушая механизм Ca^{2+} опосредованного высвобождения ацетилхолина, тем самым уменьшая потенциал концевой пластинки и вызывая паралич.

Восстановление передачи нервного импульса происходит постепенно по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с постсинаптической моторной концевой пластинкой (процесса, который занимает 6–8 недель у экспериментальных животных).

После внутримышечной инъекции ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс воздействует на эфферентные пути детрузорной активности посредством ингибирования высвобождения ацетилхолина. Кроме того, ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс может ингибировать афферентные нейротрансмиттеры и сенсорные пути.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические исследования ботулинического токсина у животных вызывают проблемы из-за высокой активности, минимальных применяемых доз, большой молекулярной массы соединения и трудности маркировки токсина, чтобы произвести достаточно высокую специфическую активность. Исследования с использованием маркированного токсина ^{125}I показали, что связывание с рецепторами специфично и насыщаемо, и высокая плотность рецепторов к токсину является фактором, способствующим высокой активности. Доза и время ответа у обезьян показали, что при низких дозах была задержка 2–3 дня с пик-эффектом, наблюдаемым через 5–6 дней после инъекции. Продолжительность действия, измеряемая изменениями положения глаза и наличием мышечного паралича, варьировала от 2 недель до 8 месяцев. Эта картина наблюдается и у человека, и связана с процессом связывания, компенсации и возникновения изменений в нервно-мышечном соединении.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Внутримышечное введение (поперечно-полосатые мышцы)

Исследование хронической токсичности было проведено на крысах с введением до 12 ЕД / животное, признаков системной токсичности не было замечено. Исследования репродуктивной токсичности на беременных крысах и кроликах, которым ежедневно вводили внутримышечные инъекции ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса в дозе 6,6 ЕД на кг массы тела (общая суммарная доза 79 ЕД/кг) и 3,0 ЕД/кг (общая суммарная доза 42 ЕД/кг) крысам и кроликам, соответственно, не выявили эмбриофетальной токсичности. У обоих видов наблюдалась имплантационная потеря при введении более высоких доз, токсичных для материнского организма. Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс не показал какой-либо тератогенной активности как у крыс, так и у кроликов, и не наблюдалось эффектов в пре- и постнатальном исследовании F1 поколения крыс. Фертильность самцов и самок крыс была снижена в связи с сокращением спаривания, вызванного параличом мышц при дозах 29,4 ЕД / кг еженедельно у самцов и увеличением нарушений имплантации при введении 20 ЕД / кг еженедельно у самок (см. раздел 4.6).

В опорном исследовании однократной дозы у молодых особей наблюдалась небольшая задержка полового созревания (не наблюдалась в исследовании с повторной дозой), эффект, связанный со снижением массы тела, но последующие показатели спаривания и фертильности не были затронуты. В опорном исследовании повторной дозы у молодых особей, крысы, получавшие еженедельное лечение с возраста отлучения от груди в постнатальный день 21 до возраста 13 недель, сопоставимого с детьми в возрасте от 2 лет, до начала зрелого возраста (11 введений в течение 10 недель, до общей дозы приблизительно 33 ЕД/кг) не показывают неблагоприятных эффектов на постнатальный рост (включая оценку скелета), репродуктивное, неврологическое и нейроповеденческое развитие.

Эффекты в доклиническом исследовании репродуктивной, ювенильной и хронической токсичности были ограничены изменениями инъецированных мышц, связанных с механизмом действия ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса. Раздражения глаз после введения ботулинического токсина типа А-гемагглютинин комплекса у кроликов не наблюдалось.

Внутрибрюшное введение

В исследованиях токсичности однократных доз на крысах и обезьянах не было обнаружено результатов, связанных с влиянием токсина *Clostridium botulinum* типа А в мочевом пузыре, ни для одной из исследуемых доз. При дозах выше уровня отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов, составляющего 67 ЕД/кг для крыс и 40 ЕД/кг для обезьян, у обоих видов наблюдались потеря массы тела, снижение активности и признаки респираторного дистресса. Эти признаки указывают на системную токсичность, которая также наблюдалась в доклинических исследованиях, проведенных для оценки безопасности токсина *Clostridium botulinum* типа А при введении в поперечнополосатые мышцы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Альбумин человека

Лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость

С учетом отсутствия исследований совместимости этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Восстановленный раствор

Химическая и физическая стабильность при использовании была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре 2–8 °С.

С микробиологической точки зрения, если метод восстановления не исключает риск микробного заражения, продукт следует использовать немедленно. Если он не используется немедленно, ответственность за сроки хранения и условия перед использованием лежит на пользователе.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Транспортировать при температуре от -22 до 8 °С. Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 ЕД в стеклянном флаконе, закупоренном резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и закрытом защитной пластмассовой крышкой контроля первого вскрытия.

1 флакон, зафиксированный в держателе из картона вместе с инструкцией по применению, помещают в пачку картонную.

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

При приготовлении и обращении с раствором рекомендуется использовать перчатки. При попадании лиофилизата или восстановленного раствора на кожу или слизистые оболочки их следует тщательно промыть водой.

Правила приготовления раствора для инъекций

Удалить с флакона защитную пластмассовую крышку контроля первого вскрытия.

При разведении препарата запрещается открывать флакон, удаляя пробку. Непосредственно перед разведением содержимого флакона центральная часть пробки должна быть обработана спиртом. Лиофилизат разводят, вводя во флакон регламентированный объем 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, путем прокола пробки стерильной иглой размером 23 или 25 (в случае коррекции мимических морщин рекомендуется использовать иглы калибра 29–30 G).

Для каждого показания к применению необходимые концентрации специфичны.

Все показания к применению (за исключением недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора)

Таблица 5

Полученная доза, ЕД/мл	Количество растворителя (0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций), мл
500	1.0

200	2,5
100	5

Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора

В результате разведения должно быть получено 15 мл восстановленного раствора препарата Диспорт, разделенных на 2 шприца вместимостью 10 мл по 7,5 мл раствора в каждом.

Полученная доза, ЕД	Разведение
600	Восстанавливают два флакона 500 ЕД, используя 2,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. В первый шприц вместимостью 10 мл отбирают 1,5 мл раствора из первого флакона, во второй шприц вместимостью 10 мл отбирают 1,5 мл раствора из второго флакона. Завершают восстановление, отбирая по 6,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций в оба шприца, и осторожно перемешивают. Таким образом получают два шприца объемом 10 мл, в каждом из которых содержится 7,5 мл раствора, в общей сложности 600 ЕД восстановленного препарата Диспорт.
800	Восстанавливают два флакона 500 ЕД, используя 2,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. В первый шприц вместимостью 10 мл отбирают 2,0 мл раствора из первого флакона, во второй шприц вместимостью 10 мл отбирают 2,0 мл раствора из второго флакона. Завершают восстановление, отбирая по 5,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций в оба шприца, и осторожно перемешивают. Таким образом получают два шприца объемом 10 мл, в каждом из которых содержится 7,5 мл раствора, в общей сложности 800 ЕД восстановленного препарата Диспорт. *Восстанавливают флакон 500 ЕД и флакон 300 ЕД, используя 2,5 мл и 1,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, соответственно. В первый шприц вместимостью 10 мл отбирают 2,0 мл раствора из флакона 500 ЕД. Во второй шприц вместимостью 10 мл отбирают 0,5 мл раствора из флакона 500 ЕД и 1,5 мл раствора из флакона 300 ЕД. Завершают восстановление, отбирая по 5,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций в оба шприца, и осторожно перемешивают. Таким образом получают два шприца объемом 10 мл, в каждом из которых содержится 7,5 мл раствора, в общей сложности 800 ЕД восстановленного препарата Диспорт.

* Для данного разведения используют 1 флакон 500 ЕД и 1 флакон 300 ЕД

Полученный раствор представляет собой бесцветную прозрачную жидкость. Разведенный препарат может храниться не более 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

Особые указания при утилизации указаны в подразделе 4.4.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Ипсен Фарма

65 набережная Жорж Горс, 92100, Булонь Бийанкур

Телефон: +33 (0)1 58 33 50 00

Факс: +33 (0)1 58 33 50 01

Электронная почта: corporate.communications@ipsen.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ИПСЕН»

109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17–23

тел. (495) 258-54-00, факс (495) 258-54-01

ipsen.moscow@ipsen.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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