ЛП-№(006910)-(РГ-RU) от 18.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Листок-вкладыш – информация для пациента

РЕЛАТОКС® Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином, 50 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
РЕЛАТОКС® Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином, 100 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
Действующее вещество: комплекс ботулинического токсина типа А с гемагглютинином

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат предназначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат РЕЛАТОКС® Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином (далее – РЕЛАТОКС®), и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед применением препарата РЕЛАТОКС®
3. Применение препарата РЕЛАТОКС®
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата РЕЛАТОКС®
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. Что из себя представляет препарат РЕЛАТОКС®, и для чего его применяют

Препарат РЕЛАТОКС® содержит действующее вещество - комплекс ботулинического токсина типа А с гемагглютинином.

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксант периферического действия (для расслабления мышц и уменьшения боли в них).

Показания к применению

РЕЛАТОКС® показан к применению у взрослых с 18 лет по следующим показаниям:

- блефароспазм;
- фокальная спастичность мышц верхней конечности;
- коррекция гиперкинетических складок лица;
- аксиллярный гипергидроз;
- цервикальноая дистония (спастическая кривошея);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- хроническая мигрень (у пациентов с головной болью, с установленным диагнозом хронической мигрени, с приступами головной боли, продолжающимися не менее 15 дней в месяц, из них не менее 8 дней в месяц – мигрень);
- коррекция вертикальных морщин шеи* (тяжей m. platysma 2-4 стадии согласно визуальной динамической шкале оценки состояния тяжей платизмы).

РЕЛАТОКС® показан к применению у детей и подростков в возрасте с 2 до 17 лет с детским церебральным параличом** (далее – ДЦП) по показанию:
- спастичность мышц верхней и нижней конечностей.

*Эффективность и безопасность препарата при коррекции вертикальных морщин шеи не изучена у лиц в возрасте до 35 лет.
** Эффективность и безопасность лечения спастичности четырехглавой мышцы при ДЦП у детей в возрасте до 7 лет не изучена.

Способ действия препарата РЕЛАТОКС®

Введение препарата приводит к выраженному расслаблению мышц в месте инъекции и/или значительному уменьшению боли в них.

При коррекции мимических морщин происходит расслабление мышц в месте инъекции и, в зависимости от места введения, приводит к сглаживанию межбровных морщин, горизонтальных морщин в области лба, морщин в периорбитальной области (морщины вокруг глаз, так называемые «гусиные лапки»), морщин в области спинки носа, морщин в нижней части лица (крылья носа, верхняя губа, углы рта, подбородок).

При коррекции морщин шеи за счет их расслабления происходит сглаживание тяжей платизмы (мышцы шеи располагаются под кожей шеи, плотно срастаясь с ней).

При лечении блефароспазма происходит уменьшение сокращения круговой мышцы глаз, что приводит к дозозависимому обратимому снижению мышечной силы.

Эффект от введения препарата проявляется в интервале от 2 до 14 дней после инъекции, в зависимости от индивидуальных особенностей организма, и длится в течение 4-6 месяцев.

При лечении фокальной спастичности мышц верхней конечности и лечении спастичности верхней и нижней конечностей у детей в возрасте от 2 до 17 лет с ДЦП происходит уменьшение мышечного тонуса вовлеченных в патологический процесс мышц.

Уменьшение мышечного тонуса происходит через неделю после инъекции, достигая максимума в течение 4-8 недель и может длиться до 12 недель.

При лечении аксиллярного гипергидроза происходит уменьшение потоотделения за счет блокировки нервных окончаний, которые активируют потовые железы и потоотделение сокращается.

При лечении цервикальной дистонии происходит уменьшение симптомов дистонии (уменьшение дистонической позы, мышечного тонуса, тремора и болевого синдрома).

При лечении хронической мигрени происходит снижение интенсивности боли, уменьшение количества дней головной боли, а также снижение других симптомов мигрени, которые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

наступают в течение 1 месяца после проведения инъекций и достигают максимума к 12-ой неделе.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед применением препарата РЕЛАТОКС®

Не применяйте препарат РЕЛАТОКС®

Общие противопоказания:

- если у Вас аллергия на действующее вещество или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если возраст Вашего ребенка до 2 лет при лечении по показанию «спастичность верхней и нижней конечностей у детей 2-17 лет с ДЦП»;
- если возраст Вашего ребенка до 7 лет при лечении по показанию «спастичность нижних конечностей с преимущественным вовлечением четырехглавой мышцы бедра»;
- если Ваш возраст до 18 лет – при лечении по всем остальным показаниям;
- если у Вас воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции;
- если у Вас острая фаза инфекционных и неинфекционных заболеваний;
- если у Вас повышенная температура тела;
- если Вы беременны или кормите грудью.

При лечении блефароспазма и коррекции мимических морщин:

- если у Вас выраженный гравитационный птоз (опущение, обвисание) мягких тканей лица;
- если у Вас выраженные грыжи в области верхних и нижних век;
- если Вы перенесли хирургическую операцию на лице, которая могла каким-либо образом изменить мышцу и после операции прошло менее 3 месяцев.

При коррекции морщин верхней трети лица:

– если у Вас установленный диагноз (или по данным анамнеза) миастения гравис или синдром Ламберта-Итона, или любое другое заболевание, проявляющееся нарушением нервно-мышечной передачи.

При коррекции вертикальных морщин шеи:

- если у Вас имеется выраженный гравитационный птоз (опущение, обвисание) мягких тканей лица;
- если у Вас имеются грубые шрамы в области шеи.

Если Вы страдаете заболеваниями, не указанными в перечне противопоказаний, то возможность введения препарата РЕЛАТОКС® определяет лечащий врач, исходя из состояния Вашего здоровья.

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата РЕЛАТОКС® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Введение препарата должно проводиться специалистами, прошедшими подготовку в лечении подобных состояний ботулиническим токсином типа А.

Не следует превышать рекомендованные дозы и частоту введения препарата РЕЛАТОКС® в связи с потенциальным риском передозировки, чрезмерной мышечной слабости, дистантного распространения токсина и формирования нейтрализующих антител. При первичном курсе лечение необходимо начинать с самой низкой рекомендуемой дозы для конкретного показания к применению.

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

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

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

К пожилым и ослабленным пациентам следует относиться с осторожностью.

Следует оценить соотношение риска и пользы от применения препаратов ботулинического токсина для конкретного пациента, прежде чем приступать к лечению препаратом РЕЛАТОКС®.

Пневмоторакс (скопление воздуха или газов в плевральной полости), связанный с процедурой инъекции, наблюдался после введения препаратов ботулинического токсина типа А в область грудной клетки. Необходимо соблюдать осторожность, проводя инъекции в области легких (особенно их верхушек) или других легкоранимых анатомических структур.

Серьезные побочные реакции, в том числе со смертельным исходом, отмечались у пациентов, которым препараты ботулинического токсина вводились по неутвержденным показаниям – инъекции препарата в оро-лингво-фарингеальную область, пищевод и желудок. У некоторых пациентов была предшествующая дисфагия или выраженная слабость.

Формирование нейтрализующих антител к ботулиническому токсину может снижать эффективность препарата РЕЛАТОКС® за счет инактивации биологической активности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

токсина. Введение препарата РЕЛАТОКС® с большой частотой и в больших дозах может приводить к росту случаев формирования антител. Потенциальное формирование антител может быть минимизировано путем введения наименьших эффективных доз с максимальными клинически допустимыми интервалами между инъекциями.

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

Блефароспазм

Редкое моргание, связанное с введением ботулинического токсина в круговую мышцу глаза, может приводить к оголению роговицы, устойчивому эпителиальному дефекту и к изъязвлению роговицы, особенно у пациентов с нарушениями со стороны VII пары черепно-мозговых нервов. Следует тщательно изучить чувствительность роговицы глаз, которые были ранее оперированы, избегать введения препарата в область нижнего века для профилактики развития выворота века, а также активно лечить любые дефекты эпителиального покрова. Для этого могут применяться капли с защитными свойствами, мази, терапевтические мягкие контактные линзы, закрытие глаза повязкой или другие способы.

В мягких тканях век легко возникают экхимозы (кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку). Данное явление можно минимизировать, применяя легкое давление на место инъекции сразу после введения препарата.

Фокальная спастичность мышц верхней конечности

Применение препарата при стойких контрактурах не изучено.

Цервикальная дистония (спастическая кривошея)

Пациенты со спастической кривошеей должны быть проинформированы о возможности развития дисфагии различной степени выраженности, от легкой до тяжелой. Дисфагия может сохраняться от 2 до 3 недель после введения препарата.

Дисфагия может являться потенциальной причиной аспирации (попадания пищи или жидкости в дыхательные пути), диспноэ (одышки), требующих интубации. В редких случаях возможно развитие аспирационной пневмонии с летальным исходом.

Риск развития дисфагии может быть снижен при сокращении дозы препарата, вводимой в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу до 100 ЕД и ниже. Показано, что группу повышенного риска развития дисфагии составляют больные со сниженной массой мышц шеи, а также больные, которым препарат вводится в грудинно-ключично-сосцевидные мышцы с обеих сторон. Развитие дисфагии объясняют проникновением токсина в мышечный слой стенки пищевода. Введение препарата в мышцу, поднимающую лопатку,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 препаратов ботулинического токсина.

Коррекция мимических морщин

РЕЛАТОКС® необходимо с осторожностью применять в следующих случаях:

- при выраженной асимметрии лица;
- при птозе (опущении края верхнего века), дерматохалазисе (избыточном скоплении кожи в области век), глубоких рубцах;
- у пациентов с плотной кожей или при отсутствии значительного сглаживания вертикальных мимических межбровных морщин при механическом растяжении кожи.

Коррекция вертикальных морщин шеи (тяжей m. platysma)

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

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

Дети и подростки

Препарат РЕЛАТОКС® не показан для применения:

- у детей в возрасте до 2 лет при лечении по показанию «спастичность верхней и нижней конечностей у детей 2-17 лет с ДЦП»;
- у детей в возрасте до 7 лет при лечении по показанию «спастичность нижних конечностей с преимущественным вовлечением четырехглавой мышцы бедра» (см. раздел 2 «Противопоказания»);
- при лечении по всем остальным показаниям у детей в возрасте до 18 лет.

Другие препараты и препарат РЕЛАТОКС®

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы или Ваш ребенок применяете, либо недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты (особенно, если недавно вводили лекарство, содержащее ботулинический токсин, так как это может усилить эффект или вызвать симптомы передозировки).

Действие препарата усиливается при одновременном применении антибиотиков группы аминогликозидов, спектиномицина, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов, средств,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

уменьшающих нервно-мышечную передачу (в том числе недеполяризующих миорелаксантов).

Действие препарата может быть снижено действием производных 4-аминохинолина.

Возможно усугубление нейромышечной слабости при введении другого ботулинического токсина до исчезновения эффектов ранее введенного ботулинического токсина.

При лечении аксиллярного гипергидроза для уменьшения болезненности ощущений, перед процедурой допускается применение местных анестезирующих средств, выбор которых осуществляется врачом.

Взаимодействие с пищей и напитками

Сведения отсутствуют.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед введением препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

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. Применение препарата РЕЛАТОКС® противопоказано во время беременности.

Лактация

Неизвестно проникает ли токсин *Clostridium botulinum* тип А - гемагглютинин в женское молоко. Данные исследования не проводились и у животных. Следовательно, применение препарата РЕЛАТОКС® в период грудного вскармливания противопоказано в связи с отсутствием данных.

Фертильность

Не получено данных о влиянии ботулинического токсина типа А на репродуктивную функцию женщин. РЕЛАТОКС® не следует применять у женщин детородного возраста, не использующих надежную контрацепцию, за исключением случаев крайней необходимости.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

После введения препарата РЕЛАТОКС® может развиться астения, мышечная слабость, головокружение и расстройство зрения, что может создавать опасность при управлении автомобилем или работе с движущимися механизмами, или осуществлении других потенциально опасных видов деятельности, поэтому Вам следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до тех пор, пока Ваши способности полностью не восстановятся.

Важная информация о некоторых из ингредиентов

Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9 %, используемый для растворения препарата РЕЛАТОКС®, содержит соль натрия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

3. Применение препарата РЕЛАТОКС®

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Врач введёт Вам или Вашему ребенку препарат в соответствии с рекомендованными дозами, схемами и способами введения в зависимости от показаний.

Приготовленный инъекционный раствор введут инсулиновым шприцем с несъемной иглой.

Если препарат будут вводить в мышцы лица – Вы должны сидеть на стуле, Ваш затылок должен быть зафиксирован.

При лечении аксиллярного гипергидроза (интенсивного потоотделения) Вы будете находиться в положении лежа, руки под головой.

При коррекции вертикальных морщин шеи Вы должны быть в положении сидя.

При появлении вопросов относительно проведения процедуры введения препарата РЕЛАТОКС®– задайте их, пожалуйста, врачу.

Рекомендуемые дозы:

Доза введения определяется лечащим врачом в зависимости от показания к применению, а также других факторов (например, от выраженности морщин, возраста, пола, Вашего желания сохранить движение определенных мышц).

Расчет дозы препарата и определение числа точек для инъекций при лечении фокальной спастичности мышц верхней конечности и при лечении спастичности верхней и нижней конечностей у детей 2-17 лет с ДЦП, цервикальной дистонии, хронической мигрени, блефароспазма, а также коррекции мимических морщин, мышц шеи проводится индивидуально для каждого пациента с учетом размера мышц, числа и расположения вовлеченных в патологический процесс мышц, выраженности спастичности.

При лечении аксиллярного гипергидроза общая доза вводимого в одну подмышечную область препарата зависит от степени выраженности гипергидроза.

В зависимости от показания к применению, вводимая разовая суммарная доза может составлять до 400 ЕД.

Применение у детей и подростков

Препарат РЕЛАТОКС® не показан для применения у детей в возрасте до 18 лет за исключением:

- лечения спастичности верхней и нижней конечностей у детей в возрасте от 2 до 17 лет с ДЦП*.

* Изучение эффективности и безопасности лечения спастичности четырехглавой мышцы при ДЦП у детей в возрасте до 7 лет не проводилось.

Путь и (или) способ введения

Способ введения (место введения, количество точек введения, глубина введения, угол наклона иглы, размер иглы) определяет лечащий врач на основании рекомендаций производителя в зависимости от показания к применению.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При лечении аксиллярного гипергидроза область введения препарата определяют пробой Минора. Проба проводится при комнатной температуре после 15-минутного отдыха. На поверхность подмышечной впадины наносится раствор с содержанием йода. После высыхания раствора, данный участок кожи посыпается крахмалом. При выступлении пота крахмал окрашивается в синий цвет и становится понятно, где следует делать инъекцию. Для уменьшения болезненности ощущений перед процедурой допускается применение местных анестезирующих средств.

При лечении фокальной спастичности мышц верхней конечности и при лечении спастичности верхней и нижней конечностей у детей 2-17 лет с ДЦП, цервикальной дистонии, раствор препарата возможно вводить под электромиографическим (ЭМГ) контролем для установления мышц, вовлеченных в патологический процесс с использованием иглы для ЭМГ-контроля.

При лечении хронической мигрени, препарат вводят только под наблюдением врача невролога, являющегося специалистом в лечении хронической мигрени.

Информацию о сроках появления улучшения смотри в разделе 1 «Способ действия препарата РЕЛАТОКС®».

Если Вам ввели препарата больше, чем следовало:

Симптомы передозировки, как правило, не проявляются сразу же после инъекции. Чрезмерные дозы могут вызывать локальный, удаленный или генерализованный нервно-мышечный паралич. В случае поражения мышц глотки и пищевода может произойти аспирация с последующим развитием аспирационной пневмонии.

Если при инъекции произошла передозировка или Вы случайно приняли препарат внутрь, то Вам следует немедленно обратиться к врачу и обратиться за медицинской помощью, если Вы испытываете одно из следующих состояний (симптомы отравления ботулиническим токсином А): общая слабость, птоз, диплопия (нарушение зрения, при котором все предметы удваиваются), затруднение глотания и расстройство речи, парез (снижение силы мышц) дыхательной мускулатуры. В этом случае Вы должны быть госпитализированы.

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

В случае передозировки необходимо введение антитоксина (противоботулинической сыворотки) в течение первых трех часов. Однако, Вы должны знать, что введение сыворотки не способно купировать уже развившиеся к моменту ее введения клинические эффекты ботулинического токсина.

В случае передозировки при инъекции или случайном приеме внутрь Вы должны

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

находиться под медицинским контролем в течение нескольких недель с целью наблюдения и выявления возможных клинических проявлений и симптомов мышечной слабости, локальной или удаленной от места инъекции, и которые могут включать: птоз, диплопию, дисфагию, расстройство речи, общую слабость или дыхательную недостаточность.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Описание нежелательных реакций

Подобно всем лекарственным препаратам РЕЛАТОКС® может вызывать нежелательные реакции, однако, они возникают не у всех.

При неквалифицированном выполнении инъекции препаратом РЕЛАТОКС® возможны травмы иглой жизненно важных структур (нервов, сосудов).

Если после инъекции препаратом РЕЛАТОКС® у Вас возникли: аллергические реакции немедленного типа, отеки, включая отек лица или горла, дисфония (нарушение голосовой функции, проявляющееся хрипотой, гнусавостью, осиплостью), чувство слабости и одышка, дисфагия (затруднение проглатывания), ухудшение и снижение остроты зрения, нарушение аккомодации (зрение становится нечетким), диплопия (нарушение зрения, при котором все предметы удваиваются), выраженная мышечная слабость, немедленно обратитесь к своему лечащему врачу.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые возникают очень редко (не более чем у 1 человека из 10 000), являются аллергические реакции немедленного типа, которые возникают в течение первых минут или часов после введения препарата, и замедленного типа, которые могут возникать от нескольких часов до двух суток после введения препарата.

Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при применении препарата РЕЛАТОКС®:

<u>При лечении по всем показаниям к применению препарата:</u>

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- гриппоподобный синдром (это медицинский диагноз возможного гриппа или другого заболевания, вызывающего набор общих симптомов: озноб, дрожь, недомогание, сухой кашель, потеря аппетита, ломота в теле и тошнота).

Редко возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,5 °С).

Очень редко возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- аллергические реакции немедленного и замедленного типа.

<u>При лечении блефароспазма:</u>

Очень часто возникающие (могут возникать более чем у 1 человека из 10):

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- блефароптоз (опущение верхнего века по отношению к глазному яблоку).

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- точечный кератит (воспаление роговицы глаза различного генеза, характеризующееся рассеянными мелкоточечными дефектами), лагофтальм (невозможность полностью сомкнуть веки), сухость в глазах, фотофобия (светобоязнь) и повышенное слезоотделение, раздражение глаз.
- экхимоз (кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку).
- астения (повышенная утомляемость), боль в месте инъекции, гематома в месте инъекции, раздражение и отек кожи лица.

Нечасто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- парез (снижение силы мышц) мимической мускулатуры, паралич мимической мускулатуры.
- эктропион (выворот века), диплопия (нарушение зрения, при котором все предметы удваиваются).
- дерматит.
- утомляемость.

Редко возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- отек век, энтропион (заворот века).
- кожная сыпь.

Очень редко возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- нарушение аккомодации (зрение становится нечетким).

<u>При коррекции гиперкинетических складок лица (мимических морщин):</u>

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- головная боль, птоз (опущение) бровей.
- блефароптоз (опущение верхнего века по отношению к глазному яблоку), отек век, фотофобия (светобоязнь) и повышенное слезоотделение.
- боль, гематома в месте инъекции*, раздражение и отек, уплотнение, эритема (ограниченное интенсивное покраснение кожи), стянутость кожи, гиперемия (увеличение притока крови) в месте введения, геморрагии (кровоизлияния) в месте введения*.

* Реакции связанные с процедурой в месте введения.

Нечасто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- асимметрия углов рта, головокружения.
- ухудшение и снижение остроты зрения, сухость в глазах, диплопия (нарушение зрения, при котором все предметы удваиваются).
- сухость во рту.
- сыпь, зуд, отек (лица, век, периорбитальной области).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- утомляемость, парестезия в месте инъекции (расстройство чувствительности, характеризующееся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек).

Редко возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- сонливость.
- тошнота.

Очень редко возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- нарушение артикуляции (невнятная и неразборчивая речь), онемение губ.
- лагофтальм (невозможность полностью сомкнуть веки), нарушение аккомодации (зрение становится нечетким).
- опущение межбровной области, латеральных (сбоку) участков бровей, птоз (опущение).
- разлитая гиперемия (участок, переполненный кровью сосудов кровеносной системы какого-либо органа или области тела).

<u>При лечении фокальной спастичности мышц верхней конечности:</u>

Очень часто возникающие (могут возникать более чем у 1 человека из 10):

- боль, гематома, сыпь в месте инъекции, отечность, раздражение кожи в месте инъекции.

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- мышечная слабость, боли в конечности, миалгия (синдром, боли в мышцах, связках, сухожилиях и фасциях).
- головная боль, головокружение.
- боль в верхних отделах живота
- бессонница (нарушение сна).

Нечасто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- кожный зуд.
- артралгия (боли в суставах).
- гипестезия (пониженная чувствительность к раздражителям (порог ощущений повышен)), парестезия (расстройство чувствительности, характеризующееся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек), нарушение координации.
- тошнота, дисфагия (затруднение проглатывания).
- астения (повышенная утомляемость), общее недомогание.

<u>При лечении спастичности мышц верхней и нижней конечностей при ДЦП:</u>

Очень часто возникающие (могут возникать более чем у 1 человека из 10):

- боль в месте инъекции, раздражение кожи в месте инъекции.

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- мышечная слабость, миалгия (синдром боли в мышцах, связках, сухожилиях и фасциях), боли в конечностях.
- головная боль.
- астения (повышенная утомляемость), недомогание.

Нечасто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- отечность, кровоизлияние в месте инъекции.
- кожный зуд.
- артралгия (боли в суставах).
- гипестезия, парестезия (расстройство чувствительности, характеризующееся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек).

Редко возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- нарушение координации, головокружение.
- офтальмоплегический синдром (паралич мышц глаза).
- ортостатическая гипотензия (чрезмерное снижение артериального давления при принятии вертикального положения).
- тошнота.
- бессонница (нарушение сна), депрессия (сниженное, угнетённое, подавленное, тоскливое, тревожное, боязливое или безразличное настроение).

<u>При лечении аксиллярного гипергидроза:</u>

Очень часто возникающие (могут возникать более чем у 1 человека из 10):

- боль, раздражение кожи в месте инъекции.

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- компенсаторное потоотделение (излишняя потливость возникает в местах, в которых ранее не беспокоила пациента).
- головная боль.

Нечасто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- отечность, кровоизлияние в месте инъекции.
- парестезия (расстройство чувствительности, характеризующееся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек).
- мышечная слабость.

<u>При лечении цервикальной дистонии:</u>

Очень часто возникающие (могут возникать более чем у 1 человека из 10):

- боль в месте инъекции.
- дисфагия (затруднение проглатывания).
- мышечная слабость.

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- дискомфорт в голове, головная боль, головокружение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- нечеткость зрения, снижение остроты зрения.
- сухость во рту.
- скелетно-мышечная скованность, миалгия (синдром боли в мышцах, связках, сухожилиях и фасциях).
- астения (повышенная утомляемость), недомогание.

Нечасто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- боль в шее.
- одышка и дисфония (нарушение голосовой функции, проявляющееся хрипотой, гнусавостью, осиплостью).
- тошнота.

При лечении хронической мигрени:

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- головная боль, мигрень, парез мимических морщин (слабость мимических мышц лица).
- боль в шее, миалгия (синдром боли в мышцах, связках, сухожилиях и фасциях), скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная скованность, скованность сустава, мышечные спазмы, напряженность мышц, мышечная слабость.
- боль в месте инъекции.

Нечасто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- птоз (опущение) век и бровей.
- боль в челюсти.

При коррекции вертикальных морщин шеи:

Часто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- мышечная слабость.

Нечасто возникающие (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- боль в месте инъекции.
- дисфагия (затруднение проглатывания).
- боль в шее.

Как правило, нежелательные реакции проявляются в течении первой недели после инъекции и являются временными. 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 (расстройство чувствительности, характеризующееся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек), гипестезия (пониженная чувствительность к раздражителям (порог

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ощущений повышен)), уплотнение кожи, отечность, эритема, локализованная инфекция, кровотечение и/или гематомы.

Связанная с процедурой боль и/или тревога могут приводить к вазовагальным реакциям (автоматическая реакция), включая транзиторную гипотензию (временное снижение артериального давления) и обмороки.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую производителю препарата, заполнив форму обращения на сайте https://www.microgen.ru, а также по указанным ниже адресам.

Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: https://roszdravnadzor.gov.ru

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Адрес в интернете: http://www.pharm.kg

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Адрес в интернете: https://www.rceth.by

Медицинские работники сообщают о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

5. Хранение препарата РЕЛАТОКС®

Препарат должен храниться в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Срок годности препарата - 2 года.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на флаконе (банке полимерной) и картонной пачке после «Годен до». Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Препарат РЕЛАТОКС®, который будут вводить Вам или Вашему ребенку, должен храниться при температуре от 2 до 8 °С в упаковке производителя (пачке картонной).

После восстановления препарат может храниться не более 24 часов в оригинальном флаконе при температуре от 2 до 8 °С.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Действующее вещество и вспомогательные вещества

Препарат РЕЛАТОКС® содержит:

Действующим веществом является комплекс ботулинического токсина типа А с гемагглютинином. 1 флакон содержит по 50 ЕД или 100 ЕД.

Прочими (вспомогательными) веществами являются желатин и мальтозы моногидрат.

Внешний вид препарата РЕЛАТОКС® и содержимое упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Препарат представляет собой лиофилизированный порошок или уплотненную пористую массу белого цвета или белого с желтоватым оттенком цвета.

По 50 или 100 ЕД во флаконах стеклянных, укупоренных резиновыми пробками и завальцованных алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными.

По 1 флакону с препаратом в прозрачном контейнере (флаконе) или банке полимерной с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке из картона.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

Держатель регистрационного удостоверения и производитель (все стадии производства) - Акционерное общество «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» (АО «НПО «Микроген»).

Адрес: Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2

Тел.: (495) 710-37-87, факс: (495) 783-88-04, e-mail: info@microgen.ru.

Адрес производственной площадки:

Россия, 450014, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Новороссийская, д. 105

Тел.: (347) 229-92-01.

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

АО «НПО «Микроген»

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тел.: (495) 710-37-87, факс: (495) 783-88-04
Веб-сайт: http://www.microgen.ru

Листок вкладыш пересмотрен

(линия отрыва или отреза)

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:

РЕЛАТОКС® Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином, 50 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
РЕЛАТОКС® Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином, 100 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

Перед применением следует проверить маркировку и срок годности препарата.

Запрещается открывать флакон с препаратом (токсином) и удалять пробку.

Перед вскрытием ампулы с растворителем необходимо произвести ее визуальный осмотр.

Перед разведением (восстановлением) препарата центральную часть пробки флакона обрабатывают спиртом этиловым. Препарат растворяют, вводя во флакон 1-8 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций путем прокола пробки стерильной иглой длиной 23 или 25 мм. Раствор препарата представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. После разведения (восстановления) раствор препарата РЕЛАТОКС® может храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов в оригинальном флаконе. На этикетке флакона/банки полимерной необходимо записать дату и время растворения.

Приготовленный инъекционный раствор вводят инсулиновым шприцем с несъемной иглой диаметром 0,27-0,29 мм.

Процедура должна проводиться при строгом соблюдении правил асептики и антисептики.

Неиспользованный раствор должен быть утилизирован.

Указания по обработке остатков раствора препарата:

Оставшийся раствор препарата во флаконе, не использованный в течение 24 часов после растворения, и оставшийся раствор препарата в шприце сразу после проведения инъекции следует инактивировать разбавленным раствором гипохлорита натрия, содержащим 1 % активного хлора (в течение не менее 18 ч), или при помощи автоклавирования при температуре (120±2) °С, давлении пара 0,11 МПа (или 1,1 атм), время выдержки (45±2) мин. Пролитый раствор препарата вытирают абсорбирующей салфеткой, смоченной в разбавленном растворе гипохлорита натрия.

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

В случае контакта препарата с кожей нужно смыть раствор большим количеством воды. В случае попадания препарата в глаза нужно тщательно промыть глаза водой или раствором

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

для промывания глаз. Раны, порезы или царапины в случае попадания в них препарата нужно тщательно промыть водой.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (за исключением разделов 6-10)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РЕЛАТОКС Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином, 50 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

РЕЛАТОКС Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином, 100 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Ботулинический токсин типа А - гемагглютинин комплекс.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: комплекс ботулинического токсина типа А с гемагглютинином.

РЕЛАТОКС Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином, 50 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

1 флакон содержит 50 ЕД.

РЕЛАТОКС Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином, 100 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

1 флакон содержит 100 ЕД.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Лиофилизированный порошок или уплотненная пористая масса белого цвета или белого с желтоватым оттенком цвета.

Внешний вид препарата после восстановления – см. раздел 6.6.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

РЕЛАТОКС Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином (далее – РЕЛАТОКС) показан к применению у взрослых с 18 лет по следующим показаниям:

- блефароспазм;
- фокальная спастичность мышц верхней конечности;
- коррекция гиперкинетических складок лица (мимических морщин);
- аксиллярный гипергидроз;
- цервикальная дистония (спастическая кривошея);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- хроническая мигрень (у пациентов с головной болью, с установленным диагнозом хронической мигрени, с приступами головной боли, продолжающимися не менее 15 дней в месяц, из них не менее 8 дней в месяц – мигрень);

- коррекция вертикальных морщин шеи* (тяжей m. platysma 2-4 стадии согласно визуальной динамической шкале оценки состояния тяжей платизмы).

РЕЛАТОКС показан к применению у детей и подростков в возрасте с 2 до 17 лет с детским церебральным параличом** (далее – ДЦП) по показанию:

- спастичность мышц верхней и нижней конечностей.

*Эффективность и безопасность препарата при коррекции вертикальных морщин шеи не изучена у лиц в возрасте до 35 лет.

** Эффективность и безопасность лечения спастичности четырехглавой мышцы при ДЦП у детей в возрасте до 7 лет не изучена.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Инструкции по разведению препарата перед введением представлены в разделе 6.6.

Таблица 1. Концентрации препарата, получаемые при разведении (восстановлении) препарата РЕЛАТОКС, 50 ЕД

№№ пп	Объем 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, мл	Активность препарата (ЕД в 0,1 мл)
1	1	5
2	2	2,5
3	2,5	2,0
4	4	1,25

Таблица 2. Концентрации препарата, получаемые при разведении (восстановлении) препарата РЕЛАТОКС, 100 ЕД

№№ пп	Объем 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, мл	Активность препарата (ЕД в 0,1 мл)
1	2	5
2	4	2,5
3	5	2,0
4	8	1,25

Дозы, схемы и способы введения препарата при коррекции мимических морщин

Положение пациента при введении препарата в мышцы лица – сидя на стуле, затылок зафиксирован.

Сглаживание межбровных морщин.

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

Для определения места инъекций с целью устранения межбровных морщин пациента просят нахмуриться, в этот момент хорошо пальпируется m. corrugator supercilii (мышца, сморщивающая бровь), при этом точка наиболее выраженной мышечной активности должна находиться на 0,5 см вверх от верхнего медиального края брови. Аналогичным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

образом производят разметку на другой стороне. Для снижения риска развития птоза необходимо избегать введения препарата вблизи мышцы, поднимающей верхнее веко, особенно у пациентов с хорошо выраженной мышцей, опускающей бровь. Игла вводится в толщу брюшка, направление иглы – либо под углом 45º спереди назад, медиально, либо под углом 90º. Глубина введения иглы – 7-10 мм. Если игла упрется в надкостницу, ее надо вытянуть на 1 мм и после этого ввести препарат. Точка введения препарата в m. procerus (мышца гордецов) располагается в центре линии, соединяющей медиальные края бровей. Положение иглы – спереди назад, глубина введения иглы – 2-3 мм.

В каждую отмеченную точку вводят препарат РЕЛАТОКС Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином от 2,5 до 7,5 ЕД в зависимости от выраженности морщин, возраста и пола. Общее количество препарата, введенного в эту область, не должно превышать 25 ЕД.

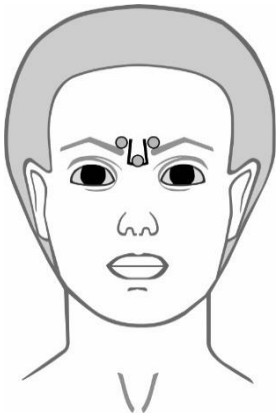


Рис. 1 Точки введения для разглаживания межбровных морщин.

Сглаживание горизонтальных морщин в области лба

В образовании горизонтальных морщин в области лба участвует m. epicranius (мышца надчерепная). Для сглаживания лобных морщин пациента просят поднять брови и на максимуме амплитуды отмечают точки с наиболее выраженной мимической активностью. С целью исключения птоза брови, расстояние между точкой инъекции и верхним краем брови должно составлять не менее 2 см. Используется 5-10 точек и в каждую вводят от 1,25 ЕД до 2,5 ЕД препарата РЕЛАТОКС Токсин ботулинический типа А в комплексе с гемагглютинином. При незначительно выраженных морщинах вводится по 2,0-2,5 ЕД в середину лобной области правой и левой стороны. При желании пациента сохранить движение кончиков бровей, точки инъекции можно расположить V-образно. Если у пациента очень высокий лоб и складки образуются близко под линией волос, можно дополнительно ввести по 1,25-2,5 ЕД в 2-3 точки параллельно линии роста волос. Общее количество препарата на данную область не должно превышать 20 ЕД.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

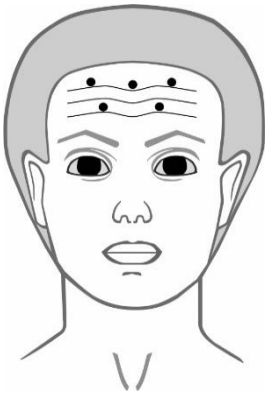


Рис. 2 Точки введения для разглаживания складок лба.

Сглаживание морщин в периорбитальной области

Морщины, расходящиеся радиально вокруг глаз, так называемые «гусиные лапки», возникают в результате активности круговой мышцы глаза. Для выбора дозы надо попросить пациента рассмеяться и в это время очертить примерные границы области кожи с максимальным количеством складок.

Для уменьшения «гусиных лапок» необходимо произвести несколько инъекций (от 2 до 4 с каждой стороны) в область проекции m. orbicularis oculi (мышца глаза круговая) на расстоянии не менее чем 1 см от наружного угла глаза, а также в область латеральной части нижнего века в местах максимальной мышечной активности. Расчет дозы производится исходя из площади этой поверхности в покое: в каждую точку вводится 2,0-2,5 ЕД препарата, диффузия из одной точки имеет радиус 0,5-1,0 см, следовательно, расстояние между точками введения должно составлять в среднем 1,0-2,0 см. Максимально допустимое количество вводимых в периорбитальную область единиц не более 25 ЕД на одну сторону. Чтобы не нарушать пропорции лица, необходимо тщательно следить за симметричностью расположения точек введения. Препарат в области «гусиных лапок» не вводится очень низко, так как возможно нарушение симметричности углов рта и носогубной складки вследствие диффузии препарата в область m. zygomaticus major (мышца скуловая большая).

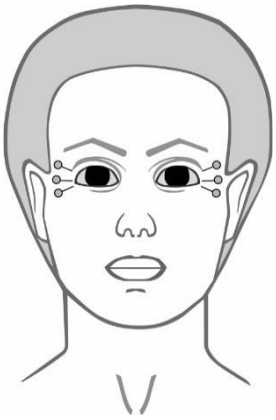


Рис. 3 Точки введения в периорбитальную область.

Сглаживание морщин в области спинки носа

При наличии выраженных морщин в области спинки носа препарат вводится непосредственно в m. nasalis (мышца носовая) с каждой стороны по 2,5 ЕД препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

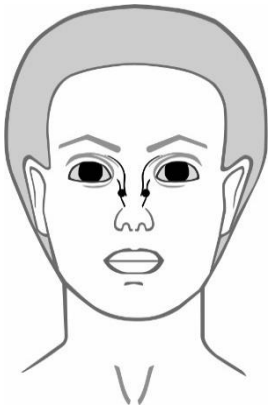


Рис. 4 Точки введения для разглаживания морщин спинки носа.

Сглаживание морщин в нижней части лица

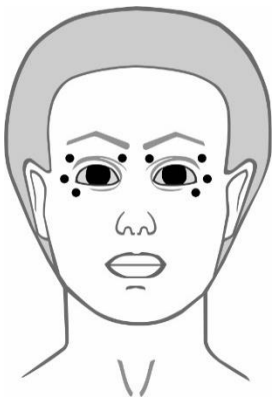
- *Крылья носа.* Препарат вводится непосредственно в крыльную часть m. nasalis (мышца носовая) по 2,5 ЕД с каждой стороны.
- *Верхняя губа.* Инъекции производятся вдоль красной каймы верхней губы внутрикожно непосредственно в морщины, отступая от края на 2 мм, по 1,25 ЕД в каждую точку, количество точек от 4 до 6.
- *Углы рта.* Препарат вводится подкожно в количестве 2,5 ЕД непосредственно в m. depressor anguli oris (мышца, опускающая угол рта).
- *Подбородок.* Препарат вводится подкожно в количестве 2,5 ЕД непосредственно в m. mentalis (мышца подбородочная).

Дозы, схемы и способ введения препарата при лечении блефароспазма

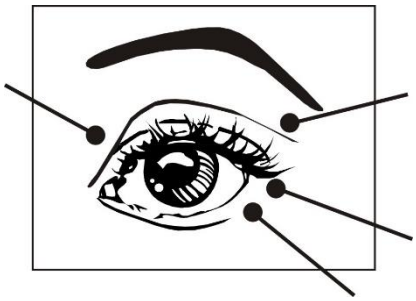
При лечении блефароспазма препарат вводится поверхностно внутримышечно шприцем с иглой калибром 28-30 G в следующие точки: две точки на верхнем веке, одна точка на латеральной половине нижнего века и одна точка у латерального угла глаза.

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.

В каждую точку следует вводить 2,5-5,0 ЕД. Средняя начальная доза 15-25 ЕД на одну сторону.



а)



б)

Рис. 5 Точки введения при блефароспазме.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Максимально допустимое количество вводимых в периорбитальную область единиц не более 25 ЕД на одну сторону.

Выраженный клинический эффект от введения препарата проявляется в интервале от 2 до 14 дней после инъекции, в зависимости от индивидуальных особенностей организма, и длится в течение 4-6 месяцев.

Дозы и способ введения препарата при лечении фокальной спастичности мышц верхней конечности

Раствор препарата вводят иглой размером 25 G, 27 G или 30 G в поверхностные мышцы и более длинной иглой в глубокие мышцы верхней конечности.

Раствор препарата возможно вводить под ЭМГ – контролем для установления мышц, вовлеченных в патологический процесс с использованием иглы для ЭМГ- контроля.

Расчет дозы препарата и определение числа точек для инъекций проводится индивидуально для каждого пациента с учетом размера мышц, числа и локализации вовлеченных в патологический процесс мышц, выраженности спастичности.

Таблица 3. Дозы препарата РЕЛАТОКС при введении в мышцы верхней конечности

Мышца	**Суммарная доза, ЕД**
Сгибатели пальцев:	
m. flexor digitorum profundus (глубокий сгибатель пальцев)	15-50
m. flexor digitorum superficialis (поверхностный сгибатель пальцев)	15-50
m. adductor pollicis (мышца, приводящая большой палец кисти)	20
m. flexor pollicis longus (длинный сгибатель большого пальца кисти)	20
Сгибатели кисти:	
m. flexor carpi radialis (лучевой сгибатель запястья)	15-60
m. flexor carpi ulnaris (локтевой сгибатель запястья)	10-50
Сгибатели локтевого сустава:	
m. biceps brachii (двуглавая мышца плеча)	100-150
m. brachialis (плечевая мышца)	20-60
m. brachioradialis (плече-лучевая мышца)	20-100
m. pronator teres (круглый вращатель предплечья)	10-30
Мышцы, приводящие плечевой сустав к туловищу:	
m. pectoralis major (большая грудная мышца)	20-100
m. teres major (большая круглая мышца)	5-40
m. latissimus dorsi (широчайшая мышца спины)	20-100

Максимальная суммарная разовая доза на один курс лечения, использованная в клинических исследованиях, составила не более 400 ЕД, распределенная между выбранными мышцами.

В клинических исследованиях период наблюдения за пациентами составил 12 недель после инъекции. Уменьшение мышечного тонуса отмечалось через неделю после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

инъекции, достигая максимума в течение 4-8 недель. На 12 неделе также отмечалось снижение уровня спастичности по сравнению с исходным уровнем.

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

Целесообразно применять инъекции препаратом РЕЛАТОКС в комбинации со стандартной схемой лечения и реабилитации спастичности.

Дозы и способ введения препарата при лечении аксиллярного гипергидроза

Инъекции раствора препарата производят внутрикожно при помощи инсулинового шприца с иглой 30 G. Инъекции могут быть сделаны в 10-20 точек в зависимости от степени выраженности гипергидроза. Для уменьшения болезненности ощущений перед процедурой допускается применение местных анестезирующих средств.

Область введения препарата определяют пробой Минора.

Проба проводится до лечения и, при необходимости, в динамике при комнатной температуре после 15-минутного отдыха.

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 % спиртовым раствором йода и через 1 минуту на эту зону салфеткой или кисточкой наносят тонким слоем картофельный крахмал. Результаты теста оценивают через 5 минут. 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.

Общая доза вводимого в одну подмышечную область препарата составляет 30-50 ЕД. Точки инъекции располагаются на расстоянии 1-6 см друг от друга. Таким образом, 50 ЕД могут вводиться в 10-20 точек, по 5 ЕД на точку. Если желаемый эффект не достигается, то возможно последующее увеличение дозы до 100 ЕД в каждую подмышечную область.

Дозы и способ введения препарата при лечении цервикальной дистонии (спастической кривошеи)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В клиническом исследовании по изучению применения препарата РЕЛАТОКС при цервикальной дистонии, вводимые дозы препарата варьировали от 200 до 280 ЕД (общая суммарная доза).

Как и при любом медикаментозном лечении, для пациентов, не получавших ранее терапии ботулиническим токсином, в качестве начальной дозы должна использоваться минимальная эффективная доза. Доза, вводимая в каждую точку, не должна быть более 50 ЕД.

В грудино-ключично-сосцевидную мышцу вводят не более 100 ЕД препарата. Для уменьшения риска дисфагии не рекомендуется двухстороннее введение препарата в грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Суммарная доза препарата во время первой процедуры не должна превышать 200 ЕД, при последующих курсах дозу корректируют с учетом ответа на начальное лечение (в зависимости от предшествовавшего клинического результата и наблюдавшихся побочных эффектов). При любом разовом введении не стоит превышать общую (суммарную) дозу 300 ЕД. Оптимальное количество точек для инъекции зависит от размера мышцы.

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

В случаях, сопровождающихся подъёмом плеча, препарат должен быть введён 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 грудино-ключично-сосцевидные мышцы с обеих сторон.

Таблица 4. Дозы препарата РЕЛАТОКС при введении у пациентов с цервикальной дистонией

Мышца	**Суммарная доза, ЕД**
m. sternocleidomastoideus (грудино-ключично-сосцевидная)	20-100
m. splenius colli (ременная)	20-100
m. levator scapulae (мышца, поднимающая лопатку)	15-100
m. trapezius (трапециевидная)	15-80

Клиническое улучшение проявляется в течение первых 2 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 цервикальной дистонии (спастической кривошеи) или слабом эффекте от лечения следует провести ЭМГ мышц шеи для более точного установления локализации напряжённых мышц.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Дозы и способ введения препарата при лечении хронической мигрени

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

Рекомендуемая общая доза составляет 155-195 ЕД. Препарат вводится внутримышечно с помощью иглы размером 30 G 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 Таблицей 5. 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 остальные мышцы препарат вводят с обеих сторон (билатерально), 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 5. Дозы препарата РЕЛАТОКС при введении у пациентов с хронической мигренью

Область головы/шеи	**Суммарная доза, ЕД**	**Количество точек для инъекций***
m. occipitofrontalis (затылочно-лобная мышца)**	20	4
m. corrugator supercilii (мышца, сморщивающая бровь)**	10	2
m. procerus (мышца гордецов)	5	1
m. occipitalis (затылочная)**	30-40	6-8
m. temporalis (височная)**	40-50	8-10
m. trapezius (трапециевидная)**	30-50	6-10
m. scalenus anterior, m. scalenus medius, m. scalenus posterior, m. scalenus minimus (шейные паравертебральные мышцы)**	20	4
Диапазон рекомендуемой общей дозы	**155-195**	**31-39**
* В 1 точку внутримышечной инъекции – 0,1 мл (5 ЕД) препарата РЕЛАТОКС. ** Доза распределяется с обеих сторон.		

Рекомендованная частота повторных инъекций – каждые 12 недель.

Дозы и способ введения препарата при коррекции вертикальных морщин шеи

В образовании вертикальных морщин в области шеи участвуют тяжи m. platysma (платизмы).

Процедура проводится пациенту в положении сидя, для визуализации тяжей платизмы пациенту необходимо максимально напрячь платизму, при этом отмечают тяжи с наиболее выраженной активностью. При максимальном напряжении платизмы тяж платизмы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

фиксируется между пальцами неведущей руки, другой рукой осуществляется введение препарата РЕЛАТОКС непосредственно в тяж. Количество точек введения препарата РЕЛАТОКС от 4 до 12 (в зависимости от степени выраженности тяжей платизмы и птоза). Расстояние между точками введения препарата РЕЛАТОКС должно составлять около 2-3 см друг от друга по вертикальной линии тяжа. В каждую точку следует вводить по 1,0-5,0 ЕД препарата РЕЛАТОКС внутримышечно по ходу мышечного тяжа. Общее количество введенного препарата РЕЛАТОКС при коррекции тяжей платизмы не должно превышать 40 ЕД.

Общие рекомендации для всех показаний к применению

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

- клиническое подтверждение действия токсина на инъецированную мышцу (мышцы), которое может включать электромиографическое (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 по одному или нескольким показаниям максимальная кумулятивная доза препарата РЕЛАТОКС обычно не должна превышать 400 ЕД при условии введения с интервалом 3 месяца. Безопасность и эффективность препарата РЕЛАТОКС, вводимого чаще, чем в 3 месяца, клинически не оценивали.

Особые группы пациентов

Применение у пожилых

В целом, надлежащих исследований у пожилых людей не проводилось. Рекомендуется использование наименьшей эффективной дозы при наибольшем клинически обоснованном интервале между инъекциями препарата. При лечении пожилых пациентов с отягощенным анамнезом и сопутствующим приемом лекарственных препаратов необходимо соблюдать осторожность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Применение при почечной и печеночной недостаточности

Данных нет.

Дети

Препарат РЕЛАТОКС не применяется у детей и подростков в возрасте до 18 лет по следующим показаниям к применению: блефароспазм; фокальная спастичность мышц верхней конечности; коррекция гиперкинетических складок лица (мимических морщин); аксиллярный гипергидроз; цервикальная дистония (спастическая кривошея); хроническая мигрень; коррекция вертикальных морщин шеи.

Препарат РЕЛАТОКС не применяется у детей в возрасте до 2 лет с детским церебральным параличом при лечении спастичности верхней и нижней конечностей.

РЕЛАТОКС противопоказан у детей в возрасте до 7 лет при введении по показанию «спастичность нижних конечностей с преимущественным вовлечением четырехглавой мышцы бедра» (эффективность и безопасность на данный момент не установлены) (см. разделы 4.1 и 4.3).

Дозы и способ введения препарата при лечении спастичности верхней и нижней конечностей у детей 2-17 лет с детским церебральным параличом

Раствор препарата вводят иглой размером 23-26 G.

Раствор препарата возможно вводить под ЭМГ- контролем для установления мышц, вовлеченных в патологический процесс, с использованием иглы для ЭМГ-контроля.

Расчет дозы препарата и определение числа точек для инъекций проводится индивидуально для каждого пациента в зависимости от выраженности спастичности, учитывая размер, количество и локализацию вовлеченных в патологический процесс мышц.

Таблица 6. Дозы препарата РЕЛАТОКС при введении в мышцы верхней и нижней конечностей при лечении спастичности у детей с ДЦП в возрасте 2-17 лет

Мышца	**Суммарная доза**
Синдромы спастичности с преимущественным вовлечением мышц нижней конечности	
- спастическая эквинусная установка стопы (динамический эквинус или трицепс-синдром):	
m. gastrocnemicus (икроножная мышца)	4-6 ЕД/кг
m. soleus (камбаловидная мышца)	6-8 ЕД/кг
m. tibialis posterior (задняя большеберцовая мышца)	2-4 ЕД/кг
- аддукторный синдром:	
m. adductor longus (длинная приводящая мышца бедра)	4-6 ЕД/кг
m. adductor brevis (короткая приводящая мышца бедра)	4-6 ЕД/кг
m. adductor magnus (большая приводящая мышца бедра)	4-6 ЕД/кг
- синдром, сопровождающийся повышением тонуса в заднемедиальной группе мышц бедра (Hamstring-синдром):	
m. biceps femoris (двуглавая мышца бедра)	6-10 ЕД/кг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Мышца	Суммарная доза
m. semimembranosus (полуперепончатая мышца)	4-6 ЕД/кг
m. semitendinosus (полусухожильная мышца)	6-10 ЕД/кг
*- повышение спастичности в четырехглавой мышце бедра (Rectus-синдром)**:*	
m. rectus femoris (прямая мышца бедра)	4-6 ЕД/кг
m. vastus lateralis (латеральная порция четырехглавой мышцы бедра)	4-6 ЕД/кг
Синдромы спастичности с преимущественным вовлечением мышц верхней конечности	
- сгибательно-пронаторная установка предплечья:	
m. pronator teres (круглый вращатель предплечья)	0,8-1,6 ЕД/кг
m. pronator quadrates (квадратный вращатель предплечья)	0,8-1,6 ЕД/кг
m. biceps brachii (двуглавая мышца плеча)	1,6-3,2 ЕД/кг
m. brachialis (плечевая мышца)	1,6-3,2 ЕД/кг
- синдром приведения плеча и его внутренней ротации:	
m. pectoralis major (большая грудная мышца)	4-6 ЕД/кг
- сгибательная установка кисти:	
m. flexor carpi ulnaris (локтевой сгибатель запястья)	0,8-1,6 ЕД/кг*
m. flexor carpi radialis (лучевой сгибатель запястья)	0,8-1,6 ЕД/кг*
- сгибательная установка 2-5 пальцев кисти, сгибательная установка первого пальца кисти, установка приведения первого пальца кисти:	
m. flexor digitorum superficialis (поверхностный сгибатель пальцев)	0,8-1,6 ЕД/кг*
m. flexor digitorum profundus (глубокий сгибатель пальцев)	0,8-1,6 ЕД/кг*
m. flexor pollicis longus (длинный сгибатель большого пальца кисти)	0,8-1,6 ЕД/кг*
m. flexor pollicis brevis (короткий сгибатель большого пальца кисти)	0,8-1,6 ЕД/кг*
m. adductor pollicis (мышца, приводящая большой палец кисти)	0,8-1,6 ЕД/кг*
m. opponens pollicis (мышца, противопоставляющая большой палец кисти)	0,4-0,8 ЕД/кг*
* Максимальная суммарная разовая доза при сгибательной установке кисти и при сгибательной установке пальцев кисти, которая использовалась в клинических исследованиях препарата, не превышала 80 ЕД. ** детям до 7 лет проведение инъекций в четырехглавую мышцу бедра противопоказано.	

Максимальная суммарная разовая доза на один курс лечения, использованная в клинических исследованиях, составила не более 200 ЕД, распределенная между выбранными мышцами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В клинических исследованиях период наблюдения за пациентами составил 12 недель после инъекции. Уменьшение мышечного тонуса отмечалось через неделю после инъекции, достигая максимума в течение 4-8 недель. На 12 неделе также отмечалось снижение уровня спастичности по сравнению с исходным уровнем.

При ДЦП целесообразно применять инъекции препаратом РЕЛАТОКС в комбинации со стандартной схемой лечения и комплексом реабилитационных процедур.

Способ применения

Приготовленный инъекционный раствор вводят инсулиновым шприцем с несъемной иглой диаметром 0,27-0,29 мм. Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним и инструкции по разведению препарата перед введением представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания.

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Общие:

– у детей в возрасте от рождения до 2 лет для показания «спастичность верхней и нижней конечностей у детей 2-17 лет с ДЦП»;

– у детей в возрасте до 18 лет по остальным показаниям (эффективность и безопасность не определены);

– у детей в возрасте до 7 лет для показания «спастичность нижних конечностей с преимущественным вовлечением четырехглавой мышцы бедра» (эффективность и безопасность на данный момент не установлены);

– воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции;

– острая фаза инфекционных и неинфекционных заболеваний;

– повышенная температура тела;

– беременность и грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

Блефароспазм и коррекция мимических морщин:

– выраженный гравитационный птоз тканей лица;

– выраженные грыжи в области верхних и нижних век;

– период менее 3 месяцев после перенесенной хирургической операции на лице.

Коррекция морщин верхней трети лица:

– миастения гравис или синдром Ламберта-Итона.

Коррекция вертикальных морщин шеи:

– выраженный гравитационный птоз;

– наличие грубых шрамов в области шеи.

С осторожностью. Следует применять с крайней осторожностью и под постоянным контролем у пациентов с субклиническими или клиническими признаками нарушения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

нервно-мышечной передачи, например при миастении или миастеноподобных синдромах (в т.ч. синдром Ламберта-Итона), также у пациентов с патологическими изменениями роговицы (при проведении инъекции в область лица), экхимозами (в области введения препарата), нарушениями свертываемости крови и в случае получения пациентом терапии антикоагулянтами. Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями могут составлять группу риска возникновения клинически выраженных системных эффектов, включая тяжелую дисфагию и нарушение дыхания, при введении обычных доз препарата РЕЛАТОКС. Лечение таких пациентов должно проводиться с осторожностью.

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

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

Следует с осторожностью вводить препарат в непосредственной близости от легких, особенно их верхушек.

При проведении инъекций препаратом в мышцы кисти необходимо соблюдать особую осторожность и руководствоваться принципом минимальных доз, т.к. возможно развитие слабости в инъецированных мышцах и, как следствие, выраженное нарушение манипулятивной функции кисти.

Необходимо соблюдать меры предосторожности при использовании препарата:

- 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, заболеваниями 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);
- у больных, имеющих высокий риск развития закрытоугольной глаукомы, включая анатомическое сужение угла передней камеры.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Введение препарата должно проводиться специалистами, прошедшими подготовку в лечении подобных состояний ботулиническим токсином типа А.

Не следует превышать рекомендованные дозы и частоту введения препарата РЕЛАТОКС в связи с потенциальным риском передозировки, чрезмерной мышечной слабости, дистантного распространения токсина и формирования нейтрализующих антител (см. раздел 4.9). 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.

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

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

К пожилым и ослабленным пациентам следует относиться с осторожностью.

Следует оценить соотношение риска и пользы от применения препаратов ботулинического токсина для конкретного пациента, прежде чем приступать к лечению препаратом РЕЛАТОКС.

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

Серьезные побочные реакции, в том числе со смертельным исходом, отмечались у пациентов, которым препараты ботулинического токсина вводились по неутвержденным показаниям – инъекции препарата в оро-лингво-фарингеальную область, пищевод и желудок. У некоторых пациентов была предшествующая дисфагия или выраженная слабость.

Формирование нейтрализующих антител к ботулиническому токсину может снижать эффективность препарата РЕЛАТОКС, за счет инактивации биологической активности токсина. Введение препарата РЕЛАТОКС с большой частотой и в больших дозах может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

приводить к росту случаев формирования антител. Потенциальное формирование антител может быть минимизировано путем введения наименьших эффективных доз с максимальными клинически допустимыми интервалами между инъекциями.

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

Блефароспазм

Редкое моргание, связанное с введением ботулинического токсина в круговую мышцу глаза, может приводить к оголению роговицы, устойчивому эпителиальному дефекту и к изъязвлению роговицы, особенно у пациентов с нарушениями со стороны VII пары черепно-мозговых нервов. Следует тщательно изучить чувствительность роговицы глаз, которые были ранее оперированы, избегать введения препарата в область нижнего века для профилактики развития выворота века, а также активно лечить любые дефекты эпителиального покрова. Для этого могут применяться капли с защитными свойствами, мази, терапевтические мягкие контактные линзы, закрытие глаза повязкой или другие способы.

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

Фокальная спастичность мышц верхней конечности

Применение препарата при стойких контрактурах не изучено.

Цервикальная дистония (спастическая кривошея)

Пациенты со спастической кривошеей должны быть проинформированы о возможности развития дисфагии различной степени выраженности, от легкой до тяжелой. Дисфагия может сохраняться от 2 до 3 недель после введения препарата.

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

Риск развития дисфагии может быть снижен при сокращении дозы препарата, вводимой в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу до 100 ЕД и ниже. Показано, что группу повышенного риска развития дисфагии составляют больные со сниженной массой мышц шеи, а также больные, которым препарат вводится в грудинно-ключично-сосцевидные мышцы с обеих сторон. Развитие дисфагии объясняют проникновением токсина в мышечный слой стенки пищевода. Введение препарата в мышцу, поднимающую лопатку, может быть связано с повышением риска развития инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и дисфагии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 препаратов ботулинического токсина.

Коррекция мимических морщин

РЕЛАТОКС необходимо с осторожностью применять в следующих случаях:

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

Коррекция вертикальных морщин шеи (тяжей m. platysma)

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Действие препарата усиливается при одновременном применении антибиотиков группы аминогликозидов, спектиномицина, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов, средств, уменьшающих нервно-мышечную передачу (в т.ч. недеполяризующих миорелаксантов). Эффект препарата может быть снижен действием производных 4-аминохинолина.

Возможно усугубление нейромышечной слабости при введении другого ботулинического токсина до исчезновения эффектов ранее введенного ботулинического токсина.

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. Применение препарата РЕЛАТОКС противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3)

Лактация

Неизвестно экскретируется ли токсин *Clostridium botulinum* тип А - гемагглютинин в женское молоко. Данные исследования не проводились и у животных. Следовательно,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

применение препарата РЕЛАТОКС в период грудного вскармливания противопоказано в связи с отсутствием данных.

Фертильность

Не получено данных о влиянии ботулинического токсина типа А на репродуктивную функцию женщин. РЕЛАТОКС не следует применять у женщин детородного возраста, не использующих надежную контрацепцию, за исключением случаев крайней необходимости.

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

После введения препарата может развиться астения, мышечная слабость, головокружение и расстройство зрения, может создаваться опасность при управлении автомобилем или работе с движущимися механизмами, или осуществлении других потенциально опасных видов деятельности; соответственно, пациенту следует воздержаться от подобной деятельности до тех пор, пока его способности не восстановятся в полной мере.

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые возникают очень редко, являются аллергические реакции немедленного и замедленного типа.

Наиболее часто возникают такие нежелательные реакции, как боль, гематома, сыпь, отечность, раздражение кожи в месте инъекции, а также дисфагия (при лечении цервикальной дистонии) и блефароптоз (при лечении блефароспазма).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций представлена в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и включает следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 но <1/10), нечасто (≥1/1000 но <1/100), редко (≥1/10000 но <1/1000), очень редко (до <1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота встречаемости нежелательных реакций

При лечении по всем показаниям к применению препарата:

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции немедленного и замедленного типа	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Гриппоподобный синдром	Часто
	Кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,5 °С)	Редко

При лечении блефароспазма:

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны нервной системы	Парез мимической мускулатуры, паралич мимической мускулатуры	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны органа зрения	Блефароптоз	Очень часто
	Точечный кератит, лагофтальм, сухость в глазах, фотофобия, повышенное слезоотделение, раздражение глаз	Часто
	Эктропион (выворот века), диплопия	Нечасто
	Отек век, энтропион (заворот века)	Редко
	Нарушение аккомодации	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Экхимоз	Часто
	Дерматит	Нечасто
	Кожная сыпь	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения, боль в месте инъекции, гематома в месте инъекции, раздражение и отек кожи лица	Часто
	Утомляемость	Нечасто

При коррекции гиперкинетических складок лица (мимических морщин):

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, птоз бровей	Часто
	Асимметрия углов рта, головокружение	Нечасто
	Сонливость	Редко
	Нарушение артикуляции, онемение губ	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Блефароптоз, отек век, фотофобия, повышенное слезоотделение	Часто
	Ухудшение и снижение остроты зрения, сухость в глазах, диплопия	Нечасто
	Лагофтальм, нарушение аккомодации	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Сухость во рту	Нечасто
	Тошнота	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь, зуд, отек (лица, век, периорбитальной области)	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Опущение межбровной области, латеральных участков бровей, птоз	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль, гематома в месте инъекции*, раздражение, отек, уплотнение, эритема, стянутость кожи, гиперемия в месте введения, геморрагии в месте введения*	Часто
	Утомляемость, парестезия в месте инъекции	Нечасто
	Разлитая гиперемия	Очень редко
* Реакции связанные с процедурой в месте введения.		

При лечении фокальной спастичности мышц верхней конечности:

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения психики	Бессонница	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Часто
	Гипестезия, парестезия, нарушение координации	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного	Боль в верхних отделах живота	Часто
	Тошнота, дисфагия	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
тракта		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кожный зуд	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечная слабость, боли в конечности, миалгия	Часто
	Артралгия	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль, гематома, сыпь в месте инъекции, отечность, раздражение кожи в месте инъекции	Очень часто
	Астения, общее недомогание	Нечасто

При неквалифицированном выполнении процедуры возможны травмы иглой жизненно важных структур (нервов, сосудов).

При лечении аксиллярного гипергидроза:

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Парестезия	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Компенсаторное потоотделение	Часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечная слабость	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль, раздражение кожи в месте инъекции	Очень часто
	Отечность, кровоизлияние в месте инъекции	Нечасто

При лечении цервикальной дистонии:

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны нервной системы	Дискомфорт в голове, головная боль, головокружение	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения, снижение остроты зрения	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка, дисфония	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Дисфагия	Очень часто
	Сухость во рту	Часто
	Тошнота	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечная слабость	Очень часто
	Скелетно-мышечная скованность, миалгия	Часто
	Боль в шее	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в месте инъекции	Очень часто
	Астения, недомогание	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При лечении хронической мигрени:

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, мигрень, парез мимических морщин	Часто
	Птоз век и бровей	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в шее, миалгия, скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная скованность, скованность сустава, мышечные спазмы, напряженность мышц, мышечная слабость	Часто
	Боль в челюсти	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в месте инъекции	Часто

При коррекции вертикальных морщин шеи:

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Дисфагия	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечная слабость	Часто
	Боль в шее	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в месте инъекции	Нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

Как правило, нежелательные реакции проявляются в течении первой недели после инъекции и являются временными. В редких случаях длительность нежелательных реакций может составлять несколько месяцев или более.

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

Как и при любой инъекционной процедуре в месте введения препарата может отмечаться локальная болезненность, воспаление, парестезия, гипестезия, уплотнение кожи, отечность, эритема, локализованная инфекция, кровотечение и/или гематомы.

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

Опыт пострегистрационного применения

Нежелательные реакции, о которых были получены единичные сообщения:

Нарушение со стороны нервной системы: дистонический тремор, нарушение чувства вкуса, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: гетерофория.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При лечении спастичности мышц верхней и нижней конечностей у детей 2-17 лет при ДЦП:

Системно-органный класс (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота**
Нарушения психики	Бессонница, депрессия	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Гипестезия, парестезия	Нечасто
	Нарушение координации, головокружение	Редко
Нарушения со стороны органа зрения	Офтальмоплегический синдром	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотензия	Редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кожный зуд	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечная слабость, миалгия, боли в конечностях	Часто
	Артралгия	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в месте инъекции, раздражение кожи в месте инъекции	Очень часто
	Астения, недомогание	Часто
	Отечность, кровоизлияние в месте инъекции	Нечасто

При неквалифицированном выполнении процедуры возможны травмы иглой жизненно важных структур (нервов, сосудов).

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 государст-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 023

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: https://roszdravnadzor.gov.ru

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800 800 26 26

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Адрес в интернете: http://www.pharm.kg

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Адрес в интернете: https://www.rceth.by.

Медицинские работники также могут сообщать о нежелательных реакциях (включая информацию о случаях повышенной реактогенности или развитии осложнений), а также направлять информацию о качестве препарата в адрес производителя с указанием номера серии препарата и срока годности с последующим предоставлением медицинской документации (см. раздел 7.1).

4.9. Передозировка.

Случаи передозировки не установлены.

Симптомы передозировки, как правило, не проявляются сразу же после инъекции. Чрезмерные дозы могут вызывать локальный, удаленный или генерализованный нервно-мышечный паралич. В случае поражения мышц глотки и пищевода может произойти аспирация с последующим развитием аспирационной пневмонии.

Пациенты с симптомами отравления ботулиническим токсином А (общая слабость, птоз, диплопия, затруднение глотания и расстройство речи, парез дыхательной мускулатуры) должны быть госпитализированы.

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

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

В случае передозировки при инъекции или случайном приеме внутрь пациент должен находиться под медицинским контролем в течение нескольких недель с целью наблюдения и выявления возможных клинических проявлений и симптомов мышечной слабости, локальной или удаленной от места инъекции, и которые могут включать: птоз, диплопию, дисфагию, расстройство речи, общую слабость или дыхательную недостаточность.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксант периферического действия.

Код АТХ - М03АХ01.

Механизм действия

Молекула ботулинического токсина типа А состоит из связанных дисульфидным мостиком тяжелой (с молекулярной массой 100000 дальтон) и легкой (с молекулярной массой 50000 дальтон) цепей. Тяжелая цепь имеет высокое сродство связывания со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности нейронов-мишеней. Легкая цепь обладает Zn^{2+}-зависимой протеазной активностью, специфичной по отношению к цитоплазматическим участкам синаптосомальносвязанного протеина, имеющего молекулярную массу 25000 дальтон (SNAP-25) и участвующего в процессах экзоцитоза. Первый этап действия ботулинического токсина типа А – специфическое связывание молекулы с пресинаптической мембраной. Второй этап – проникновение связанного токсина в цитозоль нерва посредством эндоцитоза. Внутриклеточно легкая цепь действует как Zn^{2+}-зависимая протеаза цитозоля, избирательно расщепляя SNAP-25, что на третьем этапе приводит к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей холинергических нейронов. Конечным эффектом этого процесса является стойкая хемоденервация.

Фармакодинамические эффекты

При внутримышечном введении развиваются 2 эффекта: прямое ингибирование экстрафузальных мышечных волокон посредством ингибирования альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование активности мышечных веретен посредством торможения гамма-мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Уменьшение гамма-активности ведет к расслаблению интрафузальных волокон мышечного веретена и снижает активность Ia-афферентных нервных волокон. Это приводит к снижению активности мышечных рецепторов растяжения, а также к эфферентной активности альфа- и гамма-мотонейронов. Клинически это проявляется выраженным расслаблением инъецированных мышц и значительным уменьшением боли в них. Наряду с процессом денервации в этих мышцах протекает процесс реиннервации путем появления боковых отростков нервных окончаний, что приводит к восстановлению мышечных сокращений через 4-6 месяцев после инъекции.

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые старше 18 лет

РЕЛАТОКС 50 ЕД, 100 ЕД, показал хорошую переносимость, низкую реактогенность, высокую степень безопасности и хорошую эффективность при использовании в среднетерапевтических дозах у 94 добровольцев с мимическими морщинами и у 26 добровольцев с блефароспазмом. Местные и системные реакции встречались редко, в большинстве своем были слабой степени выраженности, не вызывали ухудшения здоровья

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

добровольцев и исчезали самостоятельно без приема каких-либо лекарственных средств. Достоверного изменения показателей общего анализа крови и биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи, связанных с введением РЕЛАТОКС как у добровольцев с мимическими морщинами, так и блефароспазмом в процессе наблюдения выявлено не было. Релаксирующее действие препарата у добровольцев с мимическими морщинами начиналось на 2-3 сутки после введения и в дальнейшем развивалось по нарастающей, вплоть до 30 дня исследования. Уже на 7 сутки полный релаксирующий эффект был достигнут у 54,2±5,7 % пациентов, а средний балл глубины морщин снизился с 1,83±0,12 до 0,49±0,05, при $p<0,001$. Максимальный лечебный эффект был отмечен на 30 день. Полная релаксация мышц была зарегистрирована у 82,1±5,9 % пациентов, а глубина морщин составила 0,27±0,05 балла (при достоверной разнице с 7 днем при $p<0,01$). Действие препарата сохранялось до конца наблюдения, где количество пациентов с полным релаксирующим эффектом составило 17,9±5,7 %, а глубина морщин на 180 сутки равнялась 1,27±0,08 балла (69,3 % от исходной).

У пациентов с блефароспазмом зарегистрировано достоверное снижение балла по шкале Скотта в сравнении с результатом до лечения (2,7±0,82 – до лечения, 1±0,63 – после).

В ходе клинического исследования «Проспективное простое слепое рандомизированное проводимое в параллельных группах сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата РЕЛАТОКС при лечении фокальной спастичности верхней конечности у пациентов в возрасте 18-75 лет» среднее изменения среднего балла по шкале MAS для мышц одного из выделенных паттернов спастичности (ведущего паттерна) верхней конечности на 4 неделе исследования по сравнению с средним баллом на визите составило 1,56 ± 0,71 [1,42 – 1,70].

В ходе клинического исследования «Оценка безопасности и эффективности препарата РЕЛАТОКС при спастичности руки после ишемического инсульта», результаты оценки по исследуемым паттернам показали, что в паттернах «локоть», «плечо», «кисть» после инъекции в обеих группах отмечалось достоверное снижение спастичности по данным модифицированной шкалы Эшворта (шкала MAS) ($p<0,05$) на всех визитах по сравнению с исходным значением. Наибольшее снижение уровня спастичности наблюдалось на 3-4 визите (1-2 месяца после инъекции). Через 3 месяца после инъекции эффект исследуемых препаратов сохранялся, что подтверждалось достоверным снижением спастичности по данным шкалы MAS на 5 визите ($p<0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Паттерн «плечо» - скрининг - 2,6±0,68 через 1 месяц 1,85±0,84, через 2 месяца - 1,8±0,86. Паттерн «локоть» - скрининг 2,70±0,66, 1 мес - 1,38±0,65, 2 мес - 1,40±0,70. Паттерн «кисть» - скрининг 2,80±0,62, 1 мес - 2,08±0,65, 2 мес - 2,23±0,73. Паттерн «пальцы» скрининг - 2,95±0,69, 1 мес - 1,68±0,63, 2 мес - 1,65±0,71. В ходе исследования препарат показал хорошую переносимость.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В клиническом исследовании по лечению аксиллярного гипергидроза показано достоверное снижение по шкале тяжести гипергидроза (шкала HDSS). Эффект сохранялся на протяжении всего исследования – 121 день. Результаты оценки гипергидроза по шкале HDSS составил на скрининге 3,289, через 1, 2, 3, 4 месяца соответственно - 1,156, 1,267, 1,400, 1,489.

Показана эффективность препарата у больных с цервикальной дистонией. 1.224 (0.771). Среднее изменение суммарного балла по шкале спастической кривошеи Западного Торонто (шкала TWSTRS) на 4 неделе исследования по сравнению с суммарным баллом на визите скрининга составило -19,01 (7,66). Снижение уровня боли, оцененного по шкале TWSTRS (блок С) на 4, 8, 12 и 16 неделях исследования по сравнению с исходным уровнем нарастал к 8–12 неделе и несколько снижался к 16. Так, медиана (МКД) показателя на 8 неделе составила -6,00 (-9,00 – -3,00), на 16 неделе соответствие показатели равнялись -3,00 (-6,00 – -1,00).

Показана эффективность препарата при хронической мигрени. Изменение количества дней с мигренью на 4, 8 и 12: через 4 недели уменьшение составило по медиане 5,00 дней (Q1-Q3 = 4,00 – 8,00), через 8 недель уменьшение составило по медиане 7,00 дней (Q1-Q3 = 5,00 – 10,00), а через 12 недель уменьшение составило по медиане 7,00 дней (Q1-Q3 = 5,00 – 9,00).

Профиль безопасности препарата исследования РЕЛАТОКС - по итогам проведенного исследования можно считать хорошим, в связи с тем, что выявленные нежелательные явления были редкими и легкой степени тяжести.

Дети

В клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности у детей с ДЦП, также показано достоверное снижение уровня спастичности в исследуемых паттернах руки и ноги. До лечения уровень спастичности по шкале MAS составлял 2.735 (0.511), через 8 недель 1.816 (0.802); 2.837 (0.373) на скрининге и 1.224 (0.771) через 8 недель.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Фармакологический эффект развивается в месте инъекции. Пресинаптический захват и ретрогадный аксональный транспорт из места введения незначителен.

Продолжительность клинического эффекта составляет 4-6 мес. Восстановление нервно-мышечной активности происходит за счет развития новых аксонных отростков, которые образуют новые функциональные активные нервно-мышечные синапсы, что приводит в итоге к восстановлению мышечных сокращений.

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

Антитела к комплексу ботулинического токсина типа А с гемагглютинином образуются у 1-5 % пациентов после повторных инъекций. Образованию антител способствуют введение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

препарата в высоких дозах и повторные инъекции малыми дозами через короткие промежутки времени. В случае образования антител к ботулиническому токсину типа А возможно снижение терапевтического эффекта препарата при последующих его введениях.

5.3. Данные доклинической безопасности.

В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, что является клинически незначимым.

Изучение доклинической безопасности проведены на кроликах, половозрелых аутбредных мышах и неполовозрелых аутбредных крысах и мышах, морских свинках в следующих экспериментах:

- Изучение острой токсичности;
- Изучение хронической токсичности;
- Изучение аллергизирующих свойств;
- Изучение местного раздражающего действия.

Изучение острой токсичности препарата РЕЛАТОКС на неполовозрелых аутбредных крысах и мышах показало, что при внутримышечном введении РЕЛАТОКС 100 ЕД в дозе 50 ЕД/кг у крыс на 2-3 сутки развивались нарушение двигательной активности, затруднение дыхания, поражение глазных мышц, что привело к гибели отдельных животных.

Внутрибрюшинное и внутримышечное введение РЕЛАТОКС в дозе 5 ЕД/кг не влияло на общее состояние животных.

При исследовании индивидуального поведения крыс и мышей в тестах «Открытого поля» и «Приподнятого крестообразного лабиринта» не выявлено значимого влияния препарата на состояние центральной нервной системы экспериментальных животных.

Препарат при внутрибрюшинном введении не обладал местно-раздражающим действием, но при внутримышечном введении в дозе 25 ЕД/кг и более вызывал у животных ограничение подвижности задней конечности, в которую производилась инъекция, сохраняющееся до конца наблюдения (21 день). Развитие периферических параличей связано с нарушением передачи нервных импульсов, поскольку ботулотоксин блокирует освобождение ацетилхолина в холинергических синапсах.

При изучении хронической токсичности на половозрелых аутбредных крысах и мышах использовались дозы: терапевтическая – 4,3 ЕД/кг; и 10-кратная терапевтическая – 43,0 ЕД/кг. Наблюдение проводилось в течение периода введения исследуемого препарата и последующие 7 суток. В ходе эксперимента гибели животных зафиксировано не было. Существенных групповых различий во внешнем виде, общем состоянии и динамике массы не наблюдалось.

Результаты физиологических тестов указывали на усиление исследовательского рефлекса крыс опытных групп по сравнению с контролем к концу эксперимента, а также на некоторое

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

снижение двигательной активности опытных мышей по сравнению с контролем, однако данные различия статистически не значимы. Общий и биохимический анализы крови крыс не выявили статистически значимых различий между контролем и опытными группами. Весовые коэффициенты внутренних органов опытных животных не отличались от контроля. Во всех группах, макроскопических изменений внутренних органов и серозных оболочек обнаружено не было.

В ходе исследования было показано, что РЕЛАТОКС относится к классу малотоксичных веществ и не вызывает признаков интоксикации в организме подопытных. Оценка влияния РЕЛАТОКС на внутренние органы при длительном применении терапевтических доз существенных структурных изменений в исследуемых органах не выявило. Возникающие под влиянием высоких доз РЕЛАТОКС реактивные изменения в различных органах закономерны и имеют обратимый характер.

Изучение хронической токсичности препарата РЕЛАТОКС на неполовозрелых аутбредных крысах осуществлялось при 14-дневном внутримышечном введении и при наблюдении за животными в течение 7 дней после отмены препарата. Использованная в исследовании минимальная (терапевтическая) доза превышала таковую для человека в 7 раз, а максимальная – в 70 раз соответственно. На протяжении всего исследования ни в одной экспериментальной группе не было гибели животных. Вовремя и после введения препаратов состояние всех крыс было удовлетворительным. При еженедельном клиническом осмотре животных выявлено ограничение подвижности задних конечностей у крыс, получавших РЕЛАТОКС в дозе 4,3 ЕД/кг, и развитие пареза задних конечностей у крыс, получавших РЕЛАТОКС в дозе 43 ЕД/кг. Через 7 дней после отмены препарата движение задних конечностей у крыс, получавших РЕЛАТОКС в дозе 4,3 ЕД/кг, восстановилось. У крыс, получавших РЕЛАТОКС в дозе 43 ЕД/кг, ограничение подвижности задних конечностей сохранилось.

Анализ полученных результатов у крыс (самцов и самок) через 14 дней применения РЕЛАТОКС и через 7 дней после отмены не выявил изменений со стороны показателей периферической и биохимического анализа крови в экспериментальных группах. Все параметры находились в пределах возрастной нормы.

Анализ результатов проведенного исследования костного мозга крыс-самцов и крыс-самок через 14 дней после внутримышечного введения РЕЛАТОКС в дозах 4,3 и 43 ЕД/кг и через 7 дней после отмены препарата не выявил достоверно значимых изменений по сравнению с контрольными животными. Взвешивание внутренних органов и вычисление коэффициента массы выявило достоверное снижение этих показателей для большинства внутренних органов крыс-самцов и самок, получавших РЕЛАТОКС в дозе 43 ЕД/кг в течение 14 дней, что связано со значительным снижением массы крыс в этих группах. Через 7 дней после отмены РЕЛАТОКС в дозе 43 ЕД/кг значение массы и коэффициента массы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

большинства внутренних органов нормализовались. Введение РЕЛАТОКС в дозе 4,3 ЕД/кг не влияло на массу и коэффициент массы внутренних органов самцов и самок.

Курсовое введение РЕЛАТОКС в дозах 4,3 и 43 ЕД/кг не повлияло на показатели периферической крови, костного мозга и активность биохимических показателей сыворотки крови. Макроскопическое исследование при вскрытии всех животных через 14 дней после введения не выявило какой-либо патологии внутренних органов. Взвешивание внутренних органов показало снижение массы и коэффициента массы основных паренхиматозных органов у крыс, получавших РЕЛАТОКС в дозе 43 ЕД/кг, что было связано со снижением общей массы животных. При микроскопическом исследовании внутренних органов крыс, получавших препарат в дозе 43 ЕД/кг, патологических изменений по сравнению с контрольными животными было не обнаружено.

Было установлено, что при внутримышечном (в четырехглавую мышцу бедра) введении РЕЛАТОКС в течение 14 дней у всех животных развивалось ограничение подвижности задних конечностей, более выраженное (вплоть до пареза) при использовании препарата в дозе 43 ЕД/кг. Через 7 дней после отмены РЕЛАТОКС у крыс, получавших препарат в этой дозе, двигательная активность задних конечностей не восстанавливалась.

Ограничение подвижности задних конечностей привело к снижению показателей локомоторной активности и ориентировочно-исследовательского поведения, определяемых в тесте «Открытое поле», у экспериментальных животных, получавших РЕЛАТОКС в дозе 43 ЕД/кг. Через 7 дней после отмены препарата изученные показатели не достигали уровня контрольных значений.

РЕЛАТОКС в дозе 4,3 ЕД/кг вызывал легкое ограничение подвижности задних конечностей и не влиял на показатели локомоторной активности и ориентировочно-исследовательского поведения.

При морфологическом исследовании бедренной мышцы через 14 дней введения РЕЛАТОКС было обнаружено развитие воспалительной реакции, приводящей к разрушению отдельных мышечных волокон, более выраженной у крыс, получавших РЕЛАТОКС в дозе 43 ЕД/кг. Через 7 дней после отмены препарата на гистологических препаратах бедренной мышцы крыс, получавших РЕЛАТОКС в дозе 4,3 ЕД/кг, воспалительные изменения уменьшились. У крыс, получавших РЕЛАТОКС в дозе 43 ЕД/кг, развивалась атрофия мышечных волокон и наблюдалось разрастание соединительной ткани. Во всех экспериментальных группах отмечены явления регенерации мышечных волокон.

Таким образом, курсовое внутримышечное введение РЕЛАТОКС 100 ЕД неполовозрелым крысам в дозе 43 ЕД/кг не оказывало токсического действия на организм животных, но вызывало атрофию и склероз в мышечной ткани, куда производились инъекции. Через 7 дней после отмены РЕЛАТОКС 100 ЕД в дозах 4,3 и 43 ЕД/кг в мышечной ткани

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19726
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

развивались процессы регенерации.

Аллергизирующие свойства препарата РЕЛАТОКС оценивали по анафилактогенной активности (метод активной системной анафилаксии) и по конъюнктивальной пробе на кроликах и морских свинках. В результате проведенных исследований было установлено, что препарат РЕЛАТОКС не обладает аллергизирующими свойствами.

Изучение местнораздражающего действия препарата РЕЛАТОКС показало отсутствие реакций на протяжении всего срока наблюдения.