

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению лекарственного средства  
**ДИСПОРТ® (500 ЕДИНИЦ)**

**НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

ДИСПОРТ®, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 ЕДИНИЦ

**Международное непатентованное наименование:**

Комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин

**СОСТАВ**

В одном флаконе содержится:

Активный компонент:

Ботулинический токсин типа А

(Комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин)

500 ЕД \*

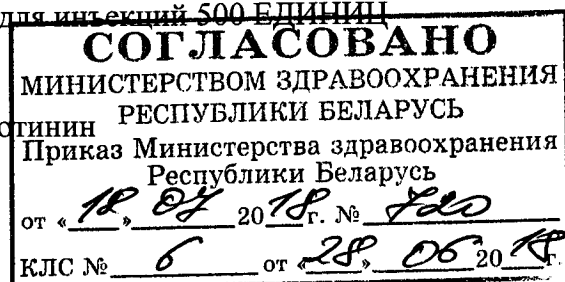
Вспомогательные компоненты:

Раствор альбумина 20 %

125 мкг

Лактоза

2,5 мг



\* - одна единица (ЕД) эквивалентна LD<sub>50</sub> дозы для мышей при внутрибрюшинном введении.

*Единицы активности Диспорта® являются специфичными только для данного лекарственного средства и не соответствуют активности других препаратов на основе ботулинического токсина.*

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

Описание: порошок лиофилизированный белого цвета без посторонних включений.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Блефароспазм
- Гемифациальный спазм
- Спастическая кривошея
- Симптоматическое лечение фокальной спастичности верхних конечностей у взрослых
- Гиперкинетические (мимические) складки (морщины) лица у взрослых
- Симптоматическое лечение подмышечного гипергидроза у взрослых, в случаях, когда гипергидроз влияет на качество повседневной жизни и местное лечение не обеспечивает достаточного эффекта.
- Симптоматическое лечение фокальной спастичности нижних конечностей у детей в возрасте 2 лет и старше.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ****Общие рекомендации**

Рекомендуемые дозы препарата Диспорт® 500 ЕД специфичны только для данного лекарственного средства и не взаимозаменяемы с другими препаратами на основе ботулинического токсина типа А. Дозы выражаются в единицах (ЕД).

При разведении препарата запрещается открывать флакон, удаляя пробку. Перед разведением содержимого флакона центральная часть пробки должна быть обработана

5902 - 2017

спиртом. Порошок разводят, вводя во флакон нужный объем 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, путем прокола пробки стерильной иглой размера 23 или 25. Полученный раствор представляет собой бесцветную прозрачную жидкость. Допускается хранить разведенный препарат в асептических условиях при температуре от +2°C до +8°C не более 24 часов.

Между двумя инъекциями препарата должен быть перерыв минимум в 12 недель.

Лечение лекарственным средством Диспорт® 500 ЕД должно проводиться только врачами, прошедшими специальную подготовку.

Компания Ипсен может помочь в обучении введения Диспорта®.

С О Г Л А С О В А Н О  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### **Блефароспазм и гемифациальный спазм**

Содержимое флакона разводят 2,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. 1 мл данного раствора содержит 200 ЕД Диспорта®.

Рекомендуемые дозы применяются у взрослых любого возраста, включая пожилых пациентов. Для начального лечения доброкачественного блефароспазма применяется доза в 40 единиц на глаз, при последующих введениях может вводиться доза в 80 единиц, если необходим более длительный эффект. Подкожную инъекцию в объеме 0,05 мл (10 единиц) следует провести медиально и в объеме 0,05 мл (10 единиц) латерально в соединение между пресептальной и глазничной частями как верхней (точки 3 и 4), так и нижней орбитальной мышцы (точки 5 и 6) каждого глаза. Для проведения инъекций в верхнее веко иглу следует направлять в сторону от центра, чтобы не задеть мышцу, поднимающую верхнее веко. Ниже приведена схема, показывающая места проведения инъекций.

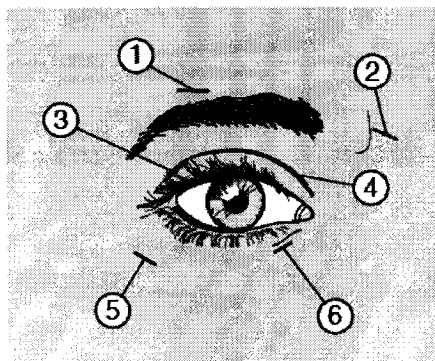
Проявление эффекта можно ожидать в течение 2 – 4 дней, а максимальный лечебный эффект развивается в течение двух недель.

Для предотвращения рецидива симптомов введение препарата следует повторять каждые 12 недель или по усмотрению лечащего врача, но не чаще, чем через 12 недель. При каждом последующем введении, если эффект от предшествующего лечения недостаточный, может потребоваться увеличение дозы препарата до 60 единиц на глаз: 10 единиц (0,05 мл) медиально и 20 единиц (0,1 мл) латерально; до 80 единиц: 20 единиц (0,1 мл) медиально и 20 единиц (0,1 мл) латерально или до 120 единиц: 20 единиц (0,1 мл) медиально и 40 единиц (0,2 мл) латерально над глазом и ниже его по способу, который описан ранее. Могут также проводиться инъекции в дополнительные точки в m. frontalis под бровью (точки 1 и 2), если их спазм влияет на зрение.

При лечении блефароспазма и гемифациального спазма максимальная доза не должна превышать 120 единиц на глаз.

В случае одностороннего блефароспазма инъекции следует ограничить областью пораженного глаза.

Больные, страдающие гемифациальным спазмом, должны лечиться так же, как пациенты с односторонним блефароспазмом.



**Дети:** У детей безопасность и эффективность Диспорта® в лечении блефароспазма и гемифациального спазма не изучалась.

### Спастическая кривошея

Содержимое флакона разводят 1,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. 1 мл данного раствора содержит 500 ЕД Диспорта®. Дозы, рекомендуемые для лечения кривошеи, применяются у взрослых больных всех возрастов, имеющих нормальную массу тела и удовлетворительное развитие мышц шеи. Снижение дозы препарата возможно при заметном похудании или у лиц пожилого возраста со сниженной мышечной массой тела.

Начальной рекомендуемой разовой дозой препарата для лечения спастической кривошеи является доза в 500 единиц, которую вводят частями в две или три наиболее активные мышцы шеи.

- При ротационной кривошее 500 единиц вводят следующим образом: 350 единиц в ременную мышцу головы, ипсилатерально направлению ротации головы и 150 единиц в грудино-ключично-сосцевидную мышцу, контралатеральную ротации.
- При латероколлизе (наклону головы к плечу) дозу препарата в 500 единиц распределяют следующим образом: 350 единиц вводят ипсилатерально в ременную мышцу головы и 150 единиц ипсилатерально в грудино-ключично-сосцевидную мышцу. В случаях, сопровождающихся поднятием плеча за счет трапецевидной мышцы или мышцы, поднимающей лопатку, может потребоваться лечение в соответствии с видимой гипертрофией мышц или по данным электромиографического обследования. Когда требуется введение в три мышцы, то доза в 500 единиц распределяется следующим образом: 300 единиц препарата вводят в ременную мышцу, 100 единиц – в грудино-ключично-сосцевидную мышцу и 100 единиц – в третью мышцу.
- При антероколлизе (наклоне головы вперед) вводят 150 ЕД в обе грудинно-ключично-сосцевидные мышцы.
- При ретроколлизе (наклоне головы назад) дозу в 500 единиц препарата распределяют следующим образом: по 250 единиц в каждую ременную мышцу головы. За этим могут следовать инъекции препарата билатерально в трапецевидные мышцы (до 250 единиц на мышцу). Повторные инъекции могут быть сделаны спустя 6 недель, если не отмечается достаточного эффекта.

Двусторонние инъекции в ременные мышцы могут повысить риск появления слабости мышц шеи.

При последующем введении препарата дозы могут доводиться до оптимальных в соответствии с клиническим эффектом и отмечаемыми побочными эффектами препарата. Для введения рекомендуются дозы препарата в пределах 250 – 1000 единиц, хотя применяют и более высокие дозы, но они могут сопровождаться увеличением числа побочных эффектов, и, в особенности, появлением дисфагии. Дозы свыше 1000 единиц не рекомендуются для применения.

Улучшение симптоматики при спастической кривошее проявляется в течение одной недели после инъекции. Инъекции можно вводить повторно каждые 16 недель или по необходимости, но не чаще чем через 12 недель.

Лечение всех других форм кривошеи тесно связано со знаниями специалиста и использованием им данных ЭМГ относительно наиболее активных мышц. ЭМГ следует использовать при всех сложных формах кривошеи, при повторных введениях или после неэффективных введений. ЭМГ используют при введении в глубокие мышцы больных с избыточным весом, со слабо пальпируемыми мышцами шеи.

Дети: Безопасность и эффективность Диспорта® в лечении кривошеи у детей не изучалась.

### Симптоматическое лечение фокальной спастичности верхних конечностей у взрослых

С помощью стерильной иглы во флакон с Диспортом® вводят 1,0 мл, 2,5 мл или 5,0 мл (зависит от объема мышцы) 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. Один мл

полученного прозрачного раствора **содержит** **Безопасно** до 500 ЕД, 200 ЕД или 100 ЕД активной субстанции.

Дозировка начального и последующих курсов лечения должна подбираться каждому пациенту индивидуально. При этом следует учитывать размер, количество и расположение пораженных мышц, степень тяжести спастичности, наличие локальной мышечной слабости, а также реакцию пациента на предыдущее лечение и/или побочные реакции, которые могли возникать при предыдущем лечении ботулиническим токсином типа А. В соответствии с данными проведенных клинических испытаний, дозы в 500 ЕД и 1000 ЕД на один курс лечения вводятся в мышцы, перечень которых представлен в таблице. В одну точку вводится не более 1 мл раствора.

Инъецируемые мышцы	Рекомендуемая доза на одну мышцу (ЕД)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 ЕД
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 ЕД
Flexor digitorum profundus (FDP)	100-200 ЕД
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100-200 ЕД
Flexor Pollicis Longus	100-200 ЕД
Adductor Pollicis	25-50 ЕД
Brachialis	200-400 ЕД
Brachioradialis	100-200 ЕД
Biceps Brachii (BB)	200-400 ЕД
Pronator Teres	100-200 ЕД
Triceps Brachii (длинная головка)	150-300 ЕД
Pectoralis Major	150-300 ЕД
Subscapularis	150-300 ЕД
Latissimus Dorsi	150-300 ЕД

Диспорт® вводят внутримышечно с использованием шприца объемом 1мл или 0,5 мл. Несмотря на то, что точки введения препарата могут быть определены путем пальпации, рекомендуется использовать инструментальные методы, например, электромиографию, электрическую стимуляцию или ультразвук. Начальная доза должна быть снижена, если есть вероятность развития чрезмерной мышечной слабости инъецируемых мышц в тех случаях, когда мышцы-мишени пациента малы по объему, когда инъекция в мышцу ВВ не вводится, или когда одновременно проводятся инъекции в несколько точек одной мышцы. Клиническое улучшение можно ожидать через одну неделю после инъекции Диспорта®. Эффект от лечения может продолжаться до 20 недель. Инъекции можно вводить повторно каждые 12 – 16 недель или по необходимости, но не чаще чем через 12 недель. При повторном лечении Диспортом®, в зависимости от степени и характера мышечной слабости, может потребоваться изменить дозу или мышцу для введения препарата.

Дети: Безопасность и эффективность Диспорта® в лечении спастичности верхней конечности у детей не изучалась.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше): В клинической практике не установлены различия в ответной реакции на лечение между пациентами молодого и пожилого возраста. Следует наблюдать за переносимостью лечения ботулиническим токсином типа А у пожилых, так как в этом возрасте чаще имеются сопутствующие заболевания, и пациенты принимают другие лекарственные препараты.

### **Симптоматическое лечение фокальной спастичности нижних конечностей у детей в возрасте 2 лет и старше**

Содержимое флакона растворяют в 1,0 мл, 2,5 мл или 5,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. В 1 мл полученного раствора содержится соответственно 500 ЕД, 200 ЕД или 100 ЕД активной субстанции.

Дозировка начального и последующих курсов лечения должна назначаться каждому пациенту индивидуально. При этом следует учитывать размер, количество и расположение пораженных мышц, степень тяжести спастичности, наличие локальной мышечной слабости, а также реакцию пациента на предыдущее лечение и/или побочные реакции, которые могли возникать при предыдущем лечении ботулиническим токсином типа А. В начале лечения следует использовать более низкие дозы препарата.

Безопасность и эффективность использования лекарственного средства Диспорт в проксимальные мышцы нижней конечности для лечения спастичности у педиатрических больных не установлена.

Максимальная общая доза препарата на один курс лечения не должна превышать 15 единиц/кг массы тела в случае проведения односторонних инъекций и 30 единиц/кг при двусторонней коррекции. Суммарная введенная доза не должна превышать 1000 ЕД или 30 единиц/кг массы тела (выбирается меньшая доза) на один курс лечения. Общая рассчитанная доза препарата делится поровну между спастически измененными мышцами ног. По возможности следует вводить препарат в несколько точек в каждую мышцу. В одну точку вводится не более 0,5 мл раствора.

Инъецируемые мышцы	Рекомендуемая доза для введения в одну ногу (ЕД/кг массы тела)	Количество точек введения в одну мышцу
Gastrocnemius	5 -15	До 4
Soleus	4 -6	До 2
Tibialis posterior	3 -5	До 2
Общая доза	До 15	

Несмотря на то, что точки введения препарата могут быть определены путем пальпации, рекомендуется использовать инструментальные методы, например, электромиографию, электрическую стимуляцию или ультразвук.

Клиническое улучшение наступает в течение 2-х недель после введения препарата.

Повторное введение Диспорта® следует проводить после снижения эффекта предыдущих инъекций, но не ранее чем через 12 недель. По результатам проведенных клинических исследований, большинство пациентов нуждались в повторном лечении через 16-22 недели, у некоторых пациентов отмечался более длительный эффект и повторное лечение проводилось через 28 недель. При повторных курсах лечения возможно изменение дозы и точек введения препарата, учитывая характер и степень выраженности спастичности.

### **Гиперкинетические (мимические) складки (морщины) лица**

Основной областью применения Диспорта® с целью косметической коррекции является верхняя половина лица. Нижняя половина лица и шея подвергаются коррекции путем введения ботулинического токсина гораздо реже. В данных областях предпочтительней использовать другие методы.

Содержимое флакона разводят 2,5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для инъекций. При данном разведении 1 мл раствора содержит 200 ЕД Диспорта®.

Суммарная рекомендуемая доза при однократном инъектировании всех трех областей (переносица, лоб, уголки глаз) не должна превышать 200 ЕД Диспорта®.

Для проведения внутримышечных инъекций используются стерильные иглы 29 -30 размера.

### Межбровная область

Для коррекции вертикальных складок в межбровной области инъекции препарата производятся в m. corrugator supercilii по 10-20 ЕД на 2-4 точки и в m. procerus по 5-10 ЕД в 2 точки. Общая доза от 30 до 100 ЕД.

### Область лба

Устранение гиперкинетических складок в области лба производится путем введения препарата в область максимального напряжения m. frontalis. Количество точек введения может быть произвольным. Все они должны располагаться на 2 см выше линии бровей на одной линии или V-образно. Инъекции производятся в общей дозе 20 - 90 ЕД Диспорта® из расчета по 5-15 ЕД на одну точку, общее количество точек 4 – 6.

### Область наружного угла глаза

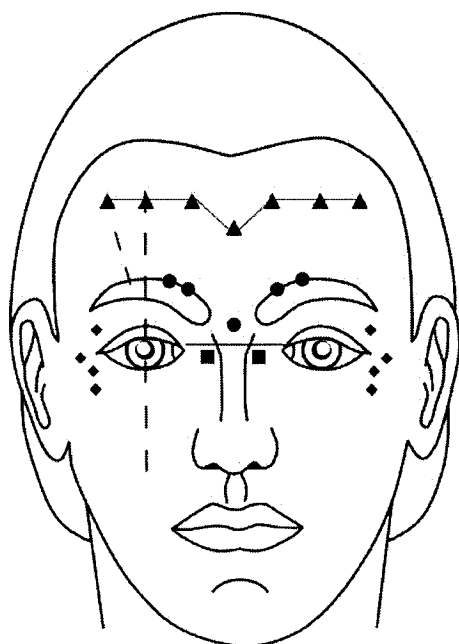
Коррекция складок в области наружного угла глаза (“гусиные лапки”) осуществляется подкожным введением в точки, расположенные на 1 см латеральнее от наружного угла глаза, из расчета 5-15 ЕД Диспорта® на одну точку введения. Количество точек от 2 до 4 на каждый глаз. Максимальная рекомендуемая суммарная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

Частота повторных инъекций зависит от сроков восстановления мимической активности мышц. Длительность эффекта составляет 3-4 месяца. Если во время первой инъекции была введена адекватная доза препарата, то при проведении второй и последующих инъекций суммарная доза Диспорта® может быть уменьшена на 15-20 ЕД для соответствующих областей. При этом возможно увеличение периода действия препарата до 6-9 месяцев. Если первоначальная доза препарата была недостаточной, то при повторных инъекциях ее следует увеличить.

### Область спинки носа

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

### Точки введения



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

Миорелаксирующее действие Диспорта® на мимические мышцы лица клинически проявляется на 2-3 день после

введения и достигает максимума на 14-15 день. Дозы Диспорта®, используемые в эстетической медицине, не вызывают системных побочных эффектов.

Продолжительность интервала между инъекциями зависит от индивидуальной реакции пациента. В клинических исследованиях, оптимальный эффект сохранялся на срок до 4 месяцев после инъекции. Некоторые пациенты сохраняли эффект лечения на 5-м месяце после инъекции. Частота инъекций не должна превышать одного раза в три месяца.

В случае неэффективности лечения или менее выраженного эффекта при повторных введениях, следует использовать альтернативные методы лечения. После неэффективного первого введения следует рассмотреть следующие вопросы:

- Анализ причин отсутствия эффекта, например, неправильный выбор места введения, неверная методика введения, и формирование токсин нейтрализующих антител;
- Переоценка значимости лечения ботулиническим токсином типа А.

Дети. Безопасность и эффективность коррекции мимических морщин ботулиническим токсином типа А у детей младше 18 лет не изучалась.

**Симптоматическое лечение подмышечного гипергидроза у взрослых, в случаях, когда гипергидроз влияет на качество повседневной жизни и местное лечение не обеспечивает достаточного эффекта.**

Диспорт® разводят 2,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций для получения раствора, содержащего 200 единиц Диспорта® на миллилитр. При лечении подмышечного гипергидроза Диспорт® вводят внутрикожно в десять точек.

У взрослых и пожилых: рекомендуемая начальная доза составляет 100 ЕД на подмышечную впадину. Если желаемый эффект не достигается, при последующей инъекции может вводиться доза в 200 ЕД на подмышечную впадину. Область инъекции определяется предварительно при помощи йодно-крахмального теста. Необходимо очистить и дезинфицировать обе подмышечные впадины. Затем проводятся внутрикожные инъекции в 10 точек введения по 10 ЕД на точку, причем общая суммарная доза должна составить 100 ЕД на подмышечную впадину.

Максимальный эффект наблюдается через 2 недели после инъекции. В большинстве случаев рекомендуемая доза обеспечивает достаточное подавление секреции потовых желез в течение 48 недель. Сроки проведения следующей инъекции определяется индивидуально, и зависят от возврата секреции пота у больного к исходному уровню, но не чаще чем через 12 недель. Присутствует кумулятивный эффект повторяющихся доз, поэтому сроки каждого курса лечения у каждого конкретного больного определяются индивидуально.

Дети: Безопасность и эффективность Диспорта® в лечении подмышечного гипергидроза у детей не изучалась.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Диспорт® противопоказан к применению у пациентов с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата.

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Имеются сообщения о побочных эффектах вследствие распространения действия токсина на мышцы, отдаленные от места введения препарата. Через несколько недель после проведения инъекции выявлялись симптомы, характерные для механизма действия ботулинического токсина: астения, генерализованная мышечная слабость, диплопия, помутнение зрения, птоз, дисфагия, дизартрия, недержание мочи, затруднение дыхания.

Сообщалось об очень редких случаях летального исхода после лечения ботулиническим токсином типа А или В на фоне дисфагии, пневмопатии (включая такие состояния как нарушение дыхания, дыхательная недостаточность, остановка дыхания) и/или у пациентов с выраженной астенией. Риск развития подобных состояний наиболее высок у детей,

получающих лечение по поводу спастичности нижних конечностей. У взрослых такие симптомы чаще возникали в группах пациентов высокого риска.

Диспорт® следует назначать с осторожностью пациентам, с уже существующими нарушениями функций глотания или дыхания, так как эти нарушения могут усиливаться при распространении действия токсина на соответствующие мышцы. В редких случаях у пациентов, страдающих хроническими респираторными заболеваниями, развивалась аспирация; такая категория пациентов входит в группу риска при лечении ботулиническим токсином типа А.

С осторожностью и под строгим медицинским контролем следует применять ботулинический токсин типа А у больных с субклиническими или клиническими проявлениями поражения нервно-мышечной передачи (например, миастения гравис). Такие больные могут иметь повышенную чувствительность к препаратам ботулинического токсина, что может вызвать у них чрезмерную мышечную слабость.

Таким пациентам лечение должно проводиться под строгим контролем врача и только в том случае, если польза от лечения превышает риск.

Пациенты и ухаживающий за ними персонал должны быть предупреждены о необходимости срочной медицинской помощи в случае проблем с глотанием, нарушением речи или дыхания.

У пациентов, которым препарат вводится в терапевтических дозах, может наблюдаться чрезмерная мышечная слабость. Риск возникновения подобных побочных эффектов может быть снижен применением наименьшей эффективной дозы и не превышением рекомендуемой дозы.

Не следует превышать рекомендованную дозировку и частоту введения Диспорта®.

Для лечения спастичности, связанной с детским церебральным параличом, Диспорт® следует использовать только у детей 2-х лет или старше.

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

Как и любую внутримышечную инъекцию, Диспорт® можно вводить только в случае острой необходимости при инфекции или воспалении в предполагаемом месте введения, а также больным с удлиненным временем свертывания крови.

Диспорт® должен использоваться для лечения только одного пациента во время одного курса введения. Следует соблюдать особые меры предосторожности при приготовлении и введении препарата, а также при инаktivации и утилизации остатков неиспользованного восстановленного раствора.

Препарат содержит незначительное количество человеческого альбумина. При применении препаратов на основе человеческой крови и ее компонентов нельзя полностью исключить риск передачи вирусных инфекций.

Редко отмечалось формирование антител к ботулиническому токсину у пациентов, которым вводился Диспорт®. Клинически образование нейтрализующих антител может проявляться снижением терапевтического эффекта и/или необходимостью постоянного повышения доз препарата.

Очень важно изучить анатомию лица пациента до введения Диспорта® для коррекции межбровных и латеральных глазных морщин. Необходимо учитывать асимметрию лица, птоз, чрезмерное расслабление мышц, шрамы и малейшие изменения анатомии, которые являются результатом предыдущих хирургических вмешательств. Необходимо с осторожностью применять препарат при чрезмерной слабости или атрофии целевых мышц.

С осторожностью надо проводить инъекции пациентам, у которых ранее была аллергическая



реакция на продукт, содержащий ботулинический токсин типа А. При оценке пользы лечения необходимо принимать во внимание риск возможной аллергической реакции.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**

Эффект ботулинического токсина может усиливаться действием препаратов, напрямую или опосредованно влияющих на нейромышечную передачу (например, аминогликозидами, курареподобными препаратами, миорелаксантами). Такие препараты должны применяться с осторожностью у пациентов, которым проводится лечение ботулиническим токсином.

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ**

### **Беременность:**

Имеются ограниченные данные о применении комплекса ботулинический токсин типа А – гемагглютинин у беременных женщин. Исследования на животных не выявили прямого или непрямого воздействия на беременность, развитие эмбриона/зародыша, роды или послеродовое развитие, однако выявлена репродуктивная токсичность при применении препарата в высоких дозах, вызывающих токсическое воздействие на материнский организм. Диспорт® следует применять во время беременности только в том случае, если польза оправдывает любой потенциальный риск для плода. Необходимо с осторожностью применять препарат у беременных женщин.

### **Кормление грудью:**

Нет данных о том, проникает ли комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин в грудное молоко человека. Экскреция комплекса ботулинический токсин типа А – гемагглютинин в грудное молоко у животных не изучалась. Применение комплекса ботулинический токсин типа А – гемагглютинин во время кормления грудью не рекомендуется.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ**

Существует потенциальный риск развития мышечной слабости или нарушения зрения, что может временно снизить способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Сообщалось о побочных эффектах вследствие распространения действия токсина на области, отдаленные от места введения (сухость во рту, чрезмерная мышечная слабость, нарушение глотания, аспирационная пневмония), которые в очень редких случаях могут привести к летальному исходу. Также сообщалось о реакциях гиперчувствительности.

В плацебо контролируемых клинических испытаниях сообщалось о следующей частоте возникновения побочных реакций:

Очень часто (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100), редко (>1/10 000 до < 1/1000), очень редко (<1/10 000).

### **Общие**

- **Со стороны нервной системы**  
Редко: невралгическая амиотрофия
- **Со стороны кожи и подкожных тканей**  
Нечасто: зуд  
Редко: кожная сыпь
- **Общие нарушения и реакции в месте введения**

Часто: астения, утомляемость, гриппоподобный синдром и др. реакции в месте инъекции (например, боль, гематома, зуд, отек)

5902 - 2017

### **Блефароспазм и гемифациальный спазм**

Следующие побочные реакции были выявлены при лечении Диспортом® пациентов с блефароспазмом и гемифациальным спазмом:

- **Со стороны нервной системы**  
Часто: слабость мышц лица (парез лица)  
Нечасто: паралич лицевого нерва
- **Со стороны органа зрения**  
Очень часто: птоз  
Часто: диплопия, сухость глаз, слезотечение  
Редко: офтальмоплегия
- **Со стороны кожи и подкожных тканей**  
Часто: отек век  
Редко: заворот века

Побочные реакции могут возникать в результате проведения глубокой инъекции препарата Диспорт® или при проведении инъекции в неправильно выбранные мышцы и точки, что приводит к параличу других близлежащих групп мышц.

### **Спастическая кривошея**

Следующие побочные реакции были выявлены при лечении Диспортом® пациентов со спастической кривошеей:

- **Со стороны нервной системы**  
Часто: головная боль, головокружение, парез лица
- **Со стороны органа зрения**  
Часто: нечеткость зрения, снижение остроты зрения  
Нечасто: диплопия, птоз
- **Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения**  
Часто: дисфония, одышка  
Редко: аспирация
- **Со стороны желудочно-кишечного тракта**  
Очень часто: дисфагия, сухость во рту  
Нечасто: тошнота
- **Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани**  
Очень часто: мышечная слабость  
Часто: боль в области шеи, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в конечности, скелетно-мышечная скованность  
Нечасто: атрофия мышц, нарушения со стороны челюсти

Дисфагия носила дозозависимый характер и наиболее часто возникала при проведении инъекции в грудино-ключично-сосцевидную мышцу. До исчезновения симптомов может потребоваться щадящая диета с исключением грубой пищи. Указанные побочные реакции могут наблюдаться в течение двух – четырех недель после введения препарата.

### **Фокальная спастичность верхних конечностей у взрослых**

Следующие побочные реакции были выявлены при лечении взрослых пациентов со спастичностью верхних конечностей:

- **Со стороны желудочно-кишечного тракта**  
Нечасто: дисфагия \*

- Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани  
Часто: мышечная слабость, мышечная боль  
Нечасто: боль в руке
- Общие нарушения и реакции в месте введения  
Часто: реакции в месте инъекции (например, гематома, зуд, отек)  
Нечасто: астения, утомляемость, гриппоподобный синдром  
\* Побочный эффект «Дисфагия» выявлен по результатам объединенных данных открытых исследований. Дисфагия не наблюдалась в двойных слепых испытаниях.

**Фокальная спастичность нижних конечностей у детей 2 лет и старше**

Следующие побочные реакции были выявлены при лечении Диспортом® фокальной спастичности нижних конечностей у детей старше 2 лет:

- Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани  
Часто: миалгия, мышечная слабость
- Со стороны почек и мочевыделительной системы  
Часто: недержание мочи
- Общие нарушения и реакции в месте введения  
Часто: гриппоподобный синдром, реакции в месте инъекции (например, боль, гематома, зуд, отек), нарушение походки, утомляемость  
Нечасто: астения
- Повреждения, отравления и процедурные осложнения  
Часто: случайные повреждения вследствие падения

Случайная травма вследствие падения и аномальная походка могут являться следствием избыточной слабости целевых мышц и/или распространением действия ботулинического токсина типа А на другие мышцы, участвующие в передвижении и поддержании равновесия тела пациента.

За весь период применения Диспорта по данному показанию выявлялись случаи возможного распространения действия ботулинического токсина на другие мышцы. Как правило, введенная при этом доза препарата была выше рекомендованной.

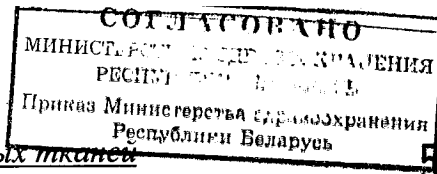
**Гиперкинетические (мимические) складки (морщины) лица**

- Со стороны иммунной системы  
Нечасто: гиперчувствительность
- Со стороны нервной системы  
Очень часто: головная боль  
Часто: парез мышц лица
- Со стороны органа зрения  
Часто: астиопия, птоз, отек век, слезотечение, сухость глаз, подергивание мышц вокруг глаз  
Нечасто: нарушения зрения, нечеткость зрения, диплопия, нарушения движения глаз
- Со стороны кожи и подкожных тканей  
Нечасто: сыпь, зуд
- Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани  
Часто: слабость мышц, близлежащих к месту инъекции
- Общие нарушения и реакции в месте введения  
Очень часто: реакции в месте инъекции (например, боль, гематома, зуд, отек)\*

\* Данные побочные эффекты также часто наблюдались в группе плацебо.

**Подмышечный гипергидроз**

Следующие побочные реакции были выявлены у пациентов при лечении подмышечного



НД РБ

5902 - 2017

гипергидроза.

- Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: компенсаторная потливость

### Пострегистрационный опыт применения

Профиль побочных реакций, сообщения о которых поступили в Компанию в постмаркетинговом периоде, отражает фармакологические свойства препарата, которые были продемонстрированы во время клинических испытаний. Имеются редкие сообщения о гиперчувствительности.

Очень редко сообщалось о побочных реакциях, которые являлись следствием распространения токсина в места, отдаленные от места инъекции (чрезмерная мышечная слабость, дисфагия, аспирация, пневмония, которая может быть летальной).

### Сообщение о нежелательных реакциях

Отчетность о нежелательных реакциях после регистрации препарата имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг и оценку соотношения польза/риск для препарата. Специалистам в области здравоохранения следует сообщать о всех случаях неблагоприятных реакций вследствие лечения препаратом в рамках глобальной системы отчетности. Адрес сайта: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Применение высоких доз препарата может вызвать глубокий нейромышечный паралич в областях, отдаленных от места инъекции. Передозировка может привести к увеличению риска проникновения нейротоксина в кровеносную систему и может стать причиной осложнений, которые ассоциируются с эффектами, возникающими при пищевом отравлении ботулотоксинами (такие, как нарушение глотания и дисфония). При параличе дыхательных мышц, вызванном передозировкой лекарственного средства, может понадобиться проведение искусственной вентиляции лёгких. Специфического антидота не существует. Не следует ожидать, что в данном случае антитоксин будет эффективен. Рекомендуется проведение общей поддерживающей терапии.

В случае передозировки, пациент должен быть под медицинским наблюдением с целью контроля за возможным появлением симптомов чрезмерной мышечной слабости или паралича мышц.

При необходимости следует проводить симптоматическое лечение.

Симптомы передозировки могут не проявиться сразу после инъекции. В случае случайного введения или заглатывания препарата, пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение нескольких недель для выявления признаков и/или симптомов чрезмерной мышечной слабости или паралича мышц.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **Фармакотерапевтическая группа**

Миорелаксанты периферического действия – ботулинический токсин.

Код АТХ: M03AX01

### **Фармакодинамические свойства**

Комплекс ботулинического токсина типа А – гемагглютинин блокирует периферическую холинергическую передачу в нервно-мышечном соединении путем пресинаптического действия в месте высвобождения ацетилхолина. Токсин действует внутри нервного окончания, нарушая  $Ca^{2+}$ -зависимые механизмы, которые приводят к высвобождению медиаторов. Токсин не влияет на постсинаптическую холинергическую и симпатическую передачу. Действие токсина включает стадию первоначального связывания, когда токсин быстро и прочно прикрепляется к пресинаптической мембране нервного окончания. Затем

идет стадия интернализации, когда токсин проходит через пресинаптическую мембрану, вызывая паралич. И наконец, токсин подавляет высвобождение ацетилхолина путем нарушения механизма выделения ацетилхолина, медиатором которого является  $Ca^{2+}$ , тем самым снижая потенциал концевой пластинки и вызывая паралич. Восстановление импульсной передачи происходит постепенно, по мере прорастания новых нервных окончаний и восстановления контакта с постсинаптической концевой пластинкой. У экспериментальных животных данный процесс занимает 6 – 8 недель.

### **Фармакокинетические свойства**

Фармакокинетические испытания у животных являются проблемой из-за высокой активности лекарственного препарата, размера минутных доз, большой молекулярной массы молекулы и трудностей маркировки токсина для получения достаточно высокой специфической активности. Исследования с токсином, маркированным I125, продемонстрировали, что связывание с рецепторами является специфичным и насыщаемым, и высокая плотность рецепторов для токсина является фактором, способствующим высокой активности. Исследование доз и времени начала эффекта у обезьян продемонстрировало, что при низких дозах имеется отсрочка в 2 – 3 дня с пиком действия через 5 – 6 дней после инъекции. Продолжительность действия, измеряемая по изменениям глазной линии и параличу мышц, колебалась от 2 недель до 8 месяцев. Такое же действие наблюдается у людей, оно связано с процессами связывания токсина, транспорта через мембраны нервных клеток и изменениями в нервно-мышечном соединении.

### **Доклинические данные по безопасности**

В испытаниях репродуктивной токсичности беременным крысам и кроликам вводился комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин в виде ежедневных внутримышечных инъекций в дозах: 6,6 единиц/кг (общая кумулятивная доза 79 единиц/кг) крысам и 3,0 единицы/кг (общая кумулятивная доза 42 единицы/кг) кроликам, которые не вызвали фето-эмбриональной токсичности. При высоких дозах у обеих животных моделей наблюдалась тяжелая материнская токсичность, которая сопровождалась выкидышем. Комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин не продемонстрировал тератогенной активности ни у крыс, ни у кроликов, никаких отклонений не было обнаружено в пре- и постнатальном испытании на поколении F1 крыс. При высоких дозах фертильность самок и самцов снижалась вследствие вторичного снижения способности к спариванию из-за мышечного паралича.

В испытании хронической токсичности, проведенном у крыс в дозах до 12 единиц на животное, признаков системной токсичности не выявлено. Нежелательные явления в доклинических испытаниях хронической токсичности ограничивались изменениями в инъектируемых мышцах, связанные с механизмом действия комплекса ботулинический токсин типа А-гемагглютинин. Не было раздражения глаз после введения комплекса ботулинического токсина типа А-гемагглютинина в глаза кроликов.

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **Несовместимости**

Лекарственный препарат не должен смешиваться с другими медицинскими продуктами, ввиду отсутствия испытаний на совместимость.

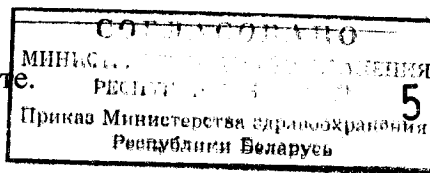
### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8°C.

Не замораживать.



НД РБ

5902 - 2017

Хранить в недоступном для детей месте.

### Восстановленный раствор

Диспорт® может храниться в течение 24 часов в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C после приготовления раствора.

В случаях, когда метод восстановления не исключает риск микробного загрязнения, препарат следует использовать сразу же после растворения. Если восстановленный раствор не используется немедленно, время хранения и условия использования являются ответственностью пользователя.

### Упаковка

По 500 ЕД порошка для приготовления раствора в стеклянном флаконе (типа I) объемом 3 мл, укупоренном бромбутиловой пробкой под алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и защитной пластмассовой крышкой контроля первого вскрытия. Один флакон в пластиковом контейнере-держателе помещается в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

### Специальные предосторожности при обработке остатков раствора препарата и другие предостережения

#### Приготовление раствора

Для получения раствора лекарственного средства Диспорт® 300ЕД из лиофилизированного порошка, следует использовать 0,9% раствор натрия хлорида.

При разведении лекарственного препарата необходимо использовать рекомендованное количество растворителя и выбрать соответствующий размер шприца.

Количество Диспорта® (ЕД) (требуемая доза)	Диспорт® 500 ЕД Количество растворителя (мл) для требуемой дозы	Диспорт® 300 ЕД Количество растворителя (мл) для требуемой дозы
500 ЕД	1 мл	0,6 мл
200 ЕД	2,5 мл	1,5 мл
100ЕД	5 мл	3 мл

Чтобы минимизировать возможные риски при разведении препарата, приготовление раствора Диспорта® должно проводиться в специализированных медицинских учреждениях персоналом, имеющим опыт работы с ботулиническим токсином.

Оставшийся раствор следует утилизировать надлежащим образом.

#### Условия по обработке остатков растворов препарата

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

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Для использования в медицинских учреждениях.

### ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Ипсен Биофарм Лтд.

Эш Роуд, Рексхэм Индастриал Эстейт,

Великобритания