

УТВЕРЖДАЮ

Главный государственный
санитарный врач
Российской Федерации
Г.Г. Онищенко

2010 г.

№

01.11.10-10

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ КСЕОМИН

Регистрационное удостоверение № ЛСР-004746/08

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

Ксеомин представляет собой ботулинический токсин, продуцируемый штаммом бактерии *Clostridium botulinum* типа А, освобожденный от комплексообразующих белков.

Состав (1 флакон): ботулинический токсин типа А 100 ЕД, сахара 4,7 мг, сывороточный альбумин человека 1,0 мг.

Описание: Ллиофилизат белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: периферический миорелаксант.

Биологические свойства и фармакодинамика: Ксеомин действует селективно на периферические холинергические нервные окончания, ингибируя выделение ацетилхолина. Внедрение в холинергические нервные окончания происходит в три этапа: связывание молекулы с внешними компонентами мембраны, интернализация токсина путем эндоцитоза и транслокация эндопептидазного домена токсина из эндосомы в цитозоль. В цитозоли эндопептидазный домен молекулы токсина селективно расщепляет SNAP-25, важный протеиновый компонент механизма, контролирующего мембранное движение экзо-везикул, прекращая, таким образом, выделение ацетилхолина. Конечным эффектом является расслабление инъецированной мышцы.

СОГЛАСОВАНО

и.о.директора ФГУН РИСК

им. Л.А.Тарасевича Роспотребнадзора

И.В.Борисевич

_____ 20 г.



Действие препарата начинается в течение четырех-семи дней после инъекции. Эффект каждой процедуры длится, как правило, три-четыре месяца, хотя он может длиться существенно дольше или меньше.

Показания к применению: блефароспазм, идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы, спастичность руки после инсульта, гиперкинетические складки (мимические морщины) лица.

Противопоказания: Препарат противопоказан людям с аллергией к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи (мастения гравис, синдром Ламберта-Итона, с осторожностью назначают при боковом амиотрофическом склерозе, при неврологических заболеваниях в результате дегенерации двигательных нейронов и других заболеваниях с нарушениями нервно-мышечной передачи). Препарат не вводят при повышенной температуре и острых инфекционных или неинфекционных заболеваниях.

Препарат противопоказан при беременности и лактации.

Препарат не вводят детям и подросткам до 18 лет.

Способ применения и дозы: Препарат могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой, а также опытом обращения с ботулиническим токсином и с оборудованием для электромиографии.

Дозировку и количество мест инъекций в мышцу врач устанавливает для каждого пациента индивидуально.

Растворение препарата: При разведении препарата запрещается открывать флакон, удаляя пробку.

С флакона удаляют защитную пластмассовую крышку. Непосредственно перед разведением содержимого флакона центральную часть пробки обрабатывают спиртом.

Раствор для инъекции готовят, прокалывая пробку стерильной иглой и вводя во флакон раствор натрия хлорида изотонический 0,9 % для инъекций. Осторожно поворачивают флакон, перемешивая лиофилизат с растворителем

до полного растворения. Время растворения не более 10 сек. После растворения должен образоваться прозрачный бесцветный раствор.

Препарат не используют, если после растворения полученный раствор является непрозрачным или содержит видимые хлопья и частицы.

Препарат растворяют в необходимом объеме, согласно таблице.

| Объем растворителя на флакон, содержащий 100 ЕД (мл) | ЕД/0,1 мл |
|--|-----------|
| 0,5 | 20 |
| 1,0 | 10 |
| 2,0 | 5 |
| 2,5 | 4 |
| 4,0 | 2,5 |
| 8,0 | 1,25 |

Дозировки, рекомендуемые для Ксеомина, не могут быть использованы для пересчета при использовании других препаратов, содержащих ботулинический токсин.

Поскольку препарат не содержит антимикробных агентов, рекомендуется использовать его сразу после растворения. В случае необходимости растворенный препарат можно хранить в оригинальном флаконе до 24 ч в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С при условии, что растворение было проведено в асептических условиях.

Блефароспазм:

После растворения Ксеомин вводят стерильной иглой 27-30 G. Рекомендуемая первоначальная доза 1,25-2,5 единиц (0,05-0,1 мл) в каждое место инъекции; препарат инъецируют в медиальную и латеральную части круговой мышцы глаза (*m. orbicularis oculi*) верхнего века, и в латеральную часть круговой мышцы глаза нижнего века.

Если зрение нарушено из-за спазмов в области лба, в латеральных участках круговой мышцы глаза и в верхней части лица, в эти области могут быть сделаны дополнительные инъекции. Действие препарата начинается, в

среднем, в течение четырех дней после инъекции. Эффект каждой процедуры длится, как правило, три-четыре месяца, хотя он может длиться существенно дольше или меньше.

Если эффект от первоначальной дозы был недостаточным (продолжительность менее двух месяцев), при повторных процедурах дозу препарата можно увеличить в два раза. Начальная доза не должна превышать 25 единиц на один глаз. В каждое место не следует вводить дозу, превышающую 5,0 единиц. При лечении блефароспазма суммарная дозировка за двенадцать недель лечения не должна превышать 100 единиц.

Спастическая кривошея: При лечении спастической кривошеи дозировка должна подбираться каждому пациенту индивидуально, в зависимости от положения шеи и головы, локализации боли, объема мышц (гипертрофия, атрофия), веса тела пациента.

В практике лечения максимальная доза препарата в процессе одной процедуры обычно не должна превышать 200 единиц, однако возможна дозировка вплоть до 300 единиц. В одно и то же место не следует вводить дозу препарата, превышающую 50 единиц.

Терапия спастической кривошеи включает в себя инъекции в грудино-ключично-сосцевидную мышцу, в мышцу, поднимающую лопатку, в лестничные мышцы, в ременную мышцу, и/или в трапецевидную мышцу (мышцы).

Не следует делать инъекции в обе грудино-ключично-сосцевидные мышцы, поскольку это повышает риск неблагоприятных эффектов препарата (в частности, дисфагии), которые имеют место при двусторонних инъекциях препарата в эту мышцу, либо при дозах, превышающих 100 единиц.

Для инъекций в поверхностные мышцы используют иглы номеров 25, 27 и 30 G, а для глубоких мышц – иглу номера 22 G.

При спастической кривошее для определения вовлеченных мышц может быть необходима электромиография. Проведение инъекций в несколько мест позволяет препарату равномерно охватывать участки мышц, подверженных дистонии (особенно при инъекции в крупные мышцы). Оптимальное

количество мест инъекций зависит от величины мышцы. Действие препарата начинается, в среднем, в течение семи дней после инъекции. Эффект каждой процедуры длится приблизительно три-четыре месяца, однако может длиться существенно дольше или меньше. Интервал между процедурами должен составлять как минимум десять недель.

Спастичность руки после инсульта:

Препарат вводят используя подходящие стерильные иглы (например, для поверхностных мышц используют иглы 26 G диаметром 0,45 мм длиной 37 мм, для глуболежащих мышц используют иглы 22 G диаметром 0,7 мм длиной 75 мм).

Для определения вовлеченных мышц может быть необходима электромиография. Проведение инъекций в несколько мест позволяет препарату равномерно охватывать участки мышц, подверженных дистонии (особенно при инъекции в крупные мышцы).

При лечении спастичности дозировка должна подбираться каждому пациенту индивидуально, в зависимости от размера, количества и локализации вовлеченных мышц, степени выраженности спастичности, и наличия локальной мышечной слабости.

Предлагаемые дозировки представлены в таблице:

| Клиническая симптом <i>Мышца</i> | Единиц |
|--|---------------|
| Рука, согнутая в запястье | |
| <i>Лучевой сгибатель кисти</i> | 50 |
| <i>Локтевой сгибатель кисти</i> | 40 |
| Сжатый кулак | |
| <i>Поверхностный сгибатель пальцев</i> | 40 |
| <i>Глубокий сгибатель пальцев</i> | 40 |
| Рука, согнутая в локте | |
| <i>Плечелучевая</i> | 60 |
| <i>Бицепс</i> | 80 |
| <i>Плечевая</i> | 50 |
| Пронированное предплечье | |
| <i>Квадратный пронатор</i> | 25 |
| <i>Круглый пронатор</i> | 40 |
| Большой палец, приведенный к ладони | |
| <i>Длинный сгибатель большого пальца</i> | 20 |
| <i>Мышца, приводящая большой палец</i> | 10 |

| | |
|--|----|
| <i>Короткий сгибатель большого пальца/мышца, противопоставляющая большой палец</i> | 10 |
|--|----|

При лечении спастичности рекомендуемая дозировка на курс лечения составляет 170 - 400 ЕД в зависимости от локализации спазмированных мышц.

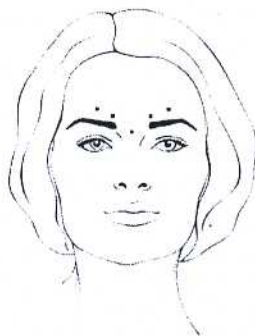
Улучшение наступает в течение первых 2-х недель, достигая максимума к 4-ой неделе. Эффект длится обычно 12 недель.

Гиперкинетические складки (мимические морщины) лица:

Применение препарата для лечения мимических морщин у лиц моложе 18 лет и старше 65 лет не рекомендуется в связи с отсутствием клинического опыта.

Вертикальные морщины между бровями (глабеллярные морщины): рекомендуемый объем инъекции – 0,1 мл (4 единицы) – вводят в каждый из 5 участков: 2 инъекции в *m. corrugator* с обеих сторон и 1 инъекция в *m. procerus*, что соответствует суммарной дозе 20 единиц. В отдельных случаях возможно увеличение суммарной дозы до 30 единиц.

Перед инъекцией и во время нее следует оказывать давление большим и указательным пальцами ниже верхнего края глазницы, предотвращая диффузию раствора в эту область. Во время инъекции иглу следует направлять вверх и медиально. С целью снижения риска птоза века, необходимо избегать инъекций вблизи мышцы, поднимающей верхнее веко, и в месте прикрепления круговой мышцы глаза. Инъекции в *m. corrugator* следует проводить в медиальный отдел мышцы и в центральный участок брюшка мышцы, по крайней мере, на 1 см выше верхнего края глазницы.



Уменьшение выраженности вертикальных морщин между бровями (глабеллярных морщин) обычно развивается в пределах 2-3 дней, максимальный эффект наблюдается к 30-му дню, и сохраняется до 4 месяцев после инъекции. Интервалы между инъекциями не должны быть менее 3 месяцев. Если результат лечения неудовлетворительный применяют альтернативные методы лечения.

Побочное действие:

Побочные реакции классифицированы по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), не часто ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$), редко ($\geq 1/10,000$ до $\leq 1/1,000$), очень редко ($\leq 1/10,000$).

Блефароспазм:

Часто: птоз (6,1 %), сухость глаз (2,0 %).

Нечасто: парестезия, конъюнктивит, сухость во рту, кожная сыпь, головная боль, мышечная слабость.

Кроме того, при использовании аналогичного препарата, содержащего ботулинический токсин типа А, и применявшегося в клинических испытаниях наряду с Ксеомином, отмечались указанные ниже побочные эффекты. Они возможны и при применении Ксеомина.

Часто: поверхностный кератит, лагофтальм, раздражение кожи, фотофобия, слезотечение.

Нечасто: кератит, эктропия, диплопия, головокружение, диффузные кожные высыпания/дерматит, заворот века, очаговые параличи лицевых нервов, слабость лицевой мускулатуры, усталость, расстройства зрения, нечеткость зрения.

Редко: локальное опухание кожи века.

Очень редко: острая закрытоугольная глаукома, изъязвление роговицы.

Спастическая кривошея:

Часто: дисфагия (10 %), мышечная слабость (1,7 %), боли в спине (1,3 %).

Нечасто: воспаление или давящие ощущения в месте инъекции, головная боль, астения, генерализованное повышенное потоотделение, тремор,

осиплость голоса, колит, рвота, диарея, сухость во рту, боли в костях, миалгия, кожные высыпания, зуд, шелушение кожи, боль в глазах.

Кроме того, при использовании аналогичного препарата, содержащего ботулинический токсин типа А, и применявшегося в клинических испытаниях наряду с Ксеомином, отмечались указанные ниже побочные эффекты. Они возможны и при применении Ксеомина.

Очень часто: боль в месте инъекции.

Часто: головокружение, повышенное артериальное давление, чувство онемения в месте инъекции, общая слабость, гриппоподобные симптомы, общее недомогание, сухость во рту, тошнота, головная боль, ригидность мускулатуры в месте инъекции, раздражение в месте инъекции, ринит, инфекции верхних дыхательных путей.

Нечасто: одышка, диплопия, жар, птоз, нарушения речи.

Степень выраженности дисфагии варьирует от слабой до сильной, с возможностью аспирации; в редких случаях при этом требуется медицинская помощь. Дисфагия может сохраняться на протяжении двух-трех недель с момента инъекции, однако зафиксирован случай продолжительностью 3 мес. Дисфагия развивается дозозависимо; по данным клинических исследований, дисфагия встречается редко, если суммарная доза препарата не превышает 200 единиц за одну процедуру.

Спастичность руки после инсульта:

Часто: головная боль, нарушение чувствительности, ощущение жара.

Кроме того, при использовании аналогичного препарата, содержащего ботулинический токсин типа А, и применявшегося в клинических испытаниях наряду с Ксеомином, отмечались указанные ниже побочные эффекты. Они возможны и при применении Ксеомина.

Часто: гипертонус, экхимоз, локальная боль, мышечная слабость, раздражение или геморрагия в месте инъекции.

Нечасто: депрессия, нарушения сна, парестезия, нарушение координации, амнезия, вертиго, ортостатическая гипотония, тошнота, дерматит, зуд, сыпь,

артралгия, бурсит, астения, боль, гиперчувствительность в месте инъекции, беспокойство, периферический отек.

Некоторые побочные эффекты могут быть связаны с основным заболеванием.

Гиперкинетические складки (мимические морщины) лица:

Обычно нежелательные эффекты наблюдаются на первой неделе после применения препарата и являются временными. Нежелательные эффекты могут быть связаны с активным веществом и/или с процедурой введения.

Ожидаемым фармакологическим эффектом ботулинического токсина является локализованная мышечная слабость. Птоз век может быть вызван техникой инъекций и ассоциирован с фармакологическим действием препарата.

Как и при любой инъекции, в связи с ней возможно местное появление боли, болезненности, зуда, припухлости и/или гематомы; также возможно развитие преходящих вазо-вагальных реакций, таких как обморок, нарушения кровообращения, тошнота или шум в ушах, связанных с волнением перед инъекцией.

При применении препарата сообщалось о следующих неблагоприятных реакциях:

Часто: кожный зуд, головная боль, нарушения мышечной функции в месте инъекции, чувство тяжести.

Нечасто: гриппоподобные симптомы, ощущение напряжения в месте инъекции, бронхит, ринофарингит, ощущение «узелков в коже», отек век, птоз, затуманивание зрения, поднятие брови, тошнота, мышечные подергивания и спазмы, локальная слабость лицевых мышц.

В дополнение к этому, для препарата сравнения, содержащего обычный комплекс ботулинического токсина типа А и применявшегося в нескольких клинических исследованиях (собранные к настоящему времени данные позволяют предположить одинаковую активность обоих препаратов) известно развитие следующих нежелательных эффектов, которые, вероятно, могут наблюдаться и при применении Ксеомина.

Нечасто: инфекция, парестезии, головокружение, блефарит, боль в глазах, сухость во рту, светочувствительность, сухость кожи.

Общие побочные эффекты:

Представленные ниже сведения основываются на данных о действии других препаратов, содержащих ботулинический токсин типа А.

Сведения о тяжелых негативных эффектах, которые могут быть связаны с поражением сердечно-сосудистой системы - такими, как аритмия и инфаркт миокарда, в том числе с летальным исходом, - крайне редки. Были ли эти летальные исходы вызваны инъекциями ботулинического токсина типа А, либо сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, точно не установлено. Сообщается об одном случае анафилактического шока после введения препарата, содержащего ботулинический токсин типа А.

Отмечаются такие побочные эффекты, как экссудативная полиформная эритема, крапивница, псориазоподобные высыпания, зуд и аллергические реакции, однако их обусловленность действием комплексного препарата, содержащего ботулинический токсин типа А не подтверждена.

Иногда после инъекции ботулинического токсина типа А отмечались изменения электрофизиологического фона в некоторых отдаленных мышцах; этот побочный эффект не связан ни с мышечной слабостью, ни с другими электрофизиологическими аномалиями.

Передозировка: Высокие дозы Ксеомина могут приводить к развитию выраженного мышечного паралича в местах, удаленных от мест инъекций (в частности: общая слабость, птоз, диплопия, затрудненная речь и глотание, а также паралич дыхательной мускулатуры, приводящий к развитию аспирационной пневмонии).

При передозировке необходима госпитализация с общими поддерживающими мероприятиями. При параличе дыхательной мускулатуры необходима интубация и искусственная вентиляция легких вплоть до нормализации состояния.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Миорелаксанты периферического действия следует применять с осторожностью при одновременном проведении антибиотикотерапии аминогликозидами или спектиномицинами (возможно усиление действия Ксеомина). Эффект препарата может быть снижен действием производных 4-аминохинолина.

Действие препарата на способность управления транспортом и использования техники и оборудования: Из-за характера заболеваний, излечиваемых препаратом, способность пациента управлять различной техникой может быть снижена. Помимо этого, побочные эффекты препарата могут негативно действовать на способность пациента управлять техникой; соответственно, пациенту следует воздерживаться от подобной деятельности до тех пор, пока его способности не восстановятся в полной мере.

Меры предосторожности: Сразу после проведения инъекции оставшийся раствор во флаконе или в шприце следует инактивировать раствором гидроксида натрия (0,1 N NaOH). Все вспомогательные материалы, находившиеся в контакте с препаратом, должны быть автоклавированы или инактивированы раствором 0,1 N NaOH (в течение не менее 18 ч). Пролитый препарат должен быть вытерт адсорбирующей салфеткой, смоченной в растворе гидроксида натрия.

Форма выпуска: по 100 ЕД во флаконе. 1 флакон в пластиковом поддоне в картонной пачке вместе с инструкцией по применению на русском языке.

Условия хранения и транспортирования: при комнатной температуре (не выше 25 °С). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года. Препарат с истекшим сроком годности применению не подлежит.

Условия отпуска: препарат отпускается только специализированным медицинским учреждениям.

Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне

Рекламации на качество препарата с обязательным указанием номера серии и даты изготовления направлять в ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора по адресу: 119 002, Москва, пер. Сивцев Вражек, д.41, телефон: (499) 241-39-22, факс (499) 241-92-38 и в адрес ООО «Мерц Фарма» по адресу: 123242, г. Москва, пер. Капранова, д.3, стр. 2, телефон: (495) 660-76-95, факс (495) 637-63-91, www.merz.ru

Глава представительства компании
«Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА»



проф. Х. С. Саядян