

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：鄭小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23107
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國112年07月13日

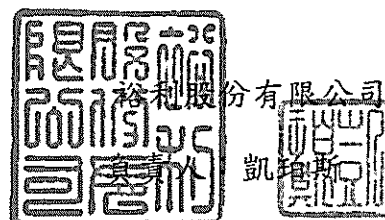
發文字號：112 裕字-第001175號

主旨：本公司銷售法商益普生股份有限公司台灣分公司之產品「Dysport, Powder for Injection (儷緻注射劑 500U)(衛署菌疫輸字第000870號)」製造廠新增生產區Building2及使用之玻璃小瓶尺寸資訊、仿單及外盒包裝變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售法商益普生股份有限公司台灣分公司之產品「Dysport, Powder for Injection (儷緻注射劑 500U)(衛署菌疫輸字第000870號)」承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號A63753起製造廠新增生產區Building2及使用之玻璃小瓶尺寸資訊、仿單及外盒包裝變更，相關說明如下，詳如附件。
 1. 衛生福利部於111年11月17日核准旨揭藥品之成品製造廠(廠名:IPSEN BIOPHARM LIMITED；廠址:ASH ROAD, WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE, WREXHAM, CLWYD,LL 13 9UF, UK)新增另一生產廠區 Building2。
 2. 原核准生產廠區Unit10及新增之生產廠區Building2充填使用之玻璃小瓶材質及藥品充填量皆相同，惟尺寸有些微差異，該差異不影響旨揭藥品之品質。
- 三、外盒仿單變更案於112年02月21日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第11107105505號，即日起旨揭藥品之中文仿單外盒更新為衛福部核准版本。
- 四、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、衛生福利部核准函(含圖檔、許可證)、仿單前後比對表、仿單、尺寸資訊



法商益普生股份有限公司台灣分公司 函

地 址：台北市信義區松仁路 89 號 13 樓 D 室
聯絡人：龔郁婷
電 話：(02)2722-6009 分機：1908
e-mail：yu.ting.kung@ipsen.com

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國112年06月14日

發文字號：20230407IRA460

附件：一、衛授食字第 1110715505 號核准函影本

二、蓋有騎縫章之外盒核定本影本

三、蓋有騎縫章之仿單核定本影本

四、更新之中文仿單

五、仿單變更前後比對表

六、衛授食字第 1110717698 號核准函影本

七、原核准生產廠區 Unit 10 及新增之生產廠區 Building 2 充填使用之玻璃小瓶尺寸資訊

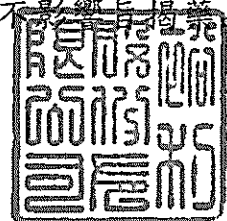
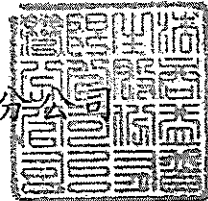
主旨：關於本公司衛署菌疫輸字第 000870 號「儷緻注射劑 500U (Dysport, powder for solution for injection)」之仿單、外盒及玻璃小瓶尺寸變更事宜通知，請協助發函通知相關醫療院所。

說明：

- 一、本公司旨揭藥品於112年02月21日經 衛生福利部核准仿單及外盒變更（請見附件一），即日起旨揭藥品之中文仿單及外盒更新為 衛福部核准版本（詳見附件二至四）。
- 二、另 衛生福利部於111年11月17日核准旨揭藥品之成品製造廠（廠名：IPSEN BIOPHARM LTD.；廠址：ASH ROAD, WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE, WREXHAM, CLWYD, LL13 9UF, UK）新增另一生產廠區Building 2（請見附件五）。原核准生產廠區Unit 10及新增之生產廠區Building 2充填使用之玻璃小瓶材質及藥品充填量皆相同，惟尺寸有些微差異（請見附件六），該差異不影響旨揭藥品之品質。
- 三、以上變更說明，請協助發函通知相關醫療院所。

申請商：法商益普生股份有限公司台灣分公司

負責人：Andrew Adams



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：11561 台北市南港區昆陽街161-2號
聯絡人：黃小姐
聯絡電話：(02) 2787-7421
傳真：
電子郵件：

110



台北市信義區松仁路89號13樓(D室)

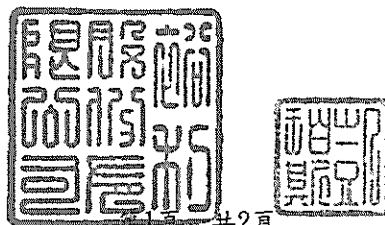
受文者：法商益普生股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國112年2月21日
發文字號：衛授食字第1110715505號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：外盒及標籤核定本1份

主旨：貴公司申請「儷緻注射劑500U(Dysport, powder for solution for injection)」(衛署菌疫輸字第000870號)仿單及外盒變更一案(案號：1110715505)，本部同意，隨函檢還外盒及標籤核定本1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年6月21日20220627IRA382號藥品變更登記申請書及112年2月8日20230201IRA449號函。
- 二、核准變更項目：
 - (一)仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。
 - (二)外盒及標籤，詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿



裝

訂

線

單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人唐瑞吟聯絡，電話：(02) 8170-6000分機502，電子郵件信箱：jytang961@cde.org.tw。

正本：法商益普生股份有限公司台灣分公司
副本：

部長 薛瑞元

仿單、外盒、標籤粘貼表

產品名稱	儷緻注射劑 500U (Dysport, Powder for Injection)	申請廠商	法商益普生股份有限公司台灣分公司
署給證號碼	衛署菌疫輸字第 000870 號		

Box Back Panel:

Manufacturer: Ipsen Biopharm Ltd
Ash Road, Wrexham Industrial Estate,
Wrexham, LL13 9UF, United Kingdom
Name and Address of UK Licence Holder:
Ipsen Ltd, 190 Bath Road,
Slough, Berkshire, SL1 3XE,
United Kingdom
Country of Origin: UK
Specifications: Manufacturer

Box Front Panel:

Use as directed by doctor For subcutaneous/intramuscular injection Prescription only item

Dysport®
500 units/vial
Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex

請保存於 2 - 8°C 之冷藏室(不須冷凍)

IPSEN

Vial Label:

Dysport®
Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 500units/vial FOR SUBCUTANEOUS / INTRAMUSCULAR USE
Ipsen Biopharm Ltd
Ash Road
Wrexham Industrial Estate
Wrexham, LL13 9UF, UK
Batch: 1063332
Mfg: Exp:

Official Stamp: 衛生福利部 中央藥事司 藥物管理科

※ 外文仿單應檢附中文譯文

(1) 報核仿單標籤以粘貼全形實物為原則。

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：廖婉婷

聯絡電話：(02)2787-7426

傳真：(02)2653-2072

電子郵件：wanting618@fda.gov.tw

110



台北市信義區松仁路89號13樓(D室)

受文者：法商益普生股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年11月17日
發文字號：衛授食字第1110717698號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：許可證正本一份

主旨：有關貴公司申請「儷緻注射劑 500U」(衛署菌疫輸字第000870號)變更一案(案號：1110717698)，本部同意，請查照。

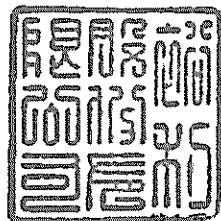
說明：

- 一、復貴公司111年7月12日20220603IRA374號藥品變更登記申請書暨111年11月10日20221110IRA417號。
- 二、核准變更項目：新增成品製造廠IPSEN BIOPHARM LTD. (廠址：ASH ROAD, WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE, WREXHAM, CLWYD, LL13 9UF, UK)廠區Building 2。
- 三、檢還許可證正本一份。

正本：法商益普生股份有限公司台灣分公司

副本：

部長 薛瑞元



行政院衛生署細菌學免疫學製品許可證

衛署菌疫輸 字第 000870 號
 簽審文件號碼：DHA01000087000

中文名稱：儷緻注射劑

英文名稱：Dysport, Powder for Injection

類別：本藥限由醫師使用

藥商名稱：法商博福益普生股份有限公司台灣分公司

劑型：凍晶注射劑

製造廠名稱：IPSEN BIOPHARM LIMITED

包裝種類：每盒壹支小瓶裝

製造廠地址：ASH ROAD, WREXHAM INDUSTRIAL ESTATE, WREXHAM, CLWYD, LL 13 9UF, UK 續如後

處方：



Each vial contains :

Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 500 U

適應症：眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣。成人中風後之手臂痙攣。



前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

林芳郁



發證日期 玖拾柒 年 玖 月 拾 日
 有效日期 壹佰零貳 年 玖 月 拾 日

核准 展 延 至			10 年 9 月 2 日 10 日	年 月 日	年 月 日
文號	0250	2041915	70933		

變更事項核准文號 核准日期 變更事項核准文號 核准日期

適應症變更

眼瞼痙攣、半邊顏面
痙攣、痙攣性斜頸、
小兒腦性麻痺引起之
肌肉痙攣、成人中風
後之手臂痙攣、皺眉
紋。

98. 1. 17

0980305727

適應症變更：

成人上肢痙攣(包含成人中風後之手臂痙攣及創傷性腦傷後之上肢
痙攣)、成人下肢痙攣(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢
痙攣)、眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引
起之肌肉痙攣、皺眉紋及腋窩多汗症。

1096039761

484
107.10

12

適應症變更

眼瞼痙攣、半邊顏面
痙攣、痙攣性斜頸、
小兒腦性麻痺引起
之肌肉痙攣、成人中
風後之手臂痙攣、皺
眉紋及腋窩多汗症。

98. 6. 25

0980323806

中文品名：僵緘注射劑 500U

適應症變更：

成人上肢痙攣(包含成人中風後之手臂痙攣及創傷性腦傷後之上肢
痙攣)、成人下肢痙攣(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢
痙攣)、眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引
起之肌肉痙攣及上肢痙攣、腋窩多汗症、皺眉紋及魚尾紋。

藥商名稱變更

法商益普生股份有
限公司台灣分公司

0980323882

110. 9. 23

1096039761

適應症變更

成人上肢痙攣(包含成人中風後之
手臂痙攣及創傷性腦傷後之上肢痙
攣)、眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙
攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌
肉痙攣、皺眉紋及腋窩多汗症。

他

1056032557
106. 4. 18

原料藥廠

廠名:IPSEN BIOPHARM LTD.

廠址:ASH ROAD, WREXHAM

INDUSTRIAL ESTATE, WREXHAM,

CLWYDLL 139UF 08. 2. 26

1086003563

IPSEN LIMITED, 190 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE, SL1 3XE, UK

原產國行銷權持有者：

1096039761
110. 10. 01

實際領證日期

PRESENT PI approved by TFDA on 15September2021	PROPOSED SmPC approved by French Medicine Agency on 03December2020 (CCDSV4) and 25August2021 (CCDSV6)	說明
<p>儷緻®注射劑500U</p> <p>衛署菌疫輸字第000870號 本藥限由醫師使用</p> <p>儷緻®注射劑300U</p> <p>衛署菌疫輸字第000934號 本藥限由醫師使用</p>	<p>儷緻®注射劑500U</p> <p>Dysport, Powder for injection</p> <p>衛署菌疫輸字第000870號 本藥限由醫師使用</p> <p>儷緻®注射劑300U</p> <p>Dysport, powder for solution for injection, 300U</p> <p>衛署菌疫輸字第000934號 本藥限由醫師使用</p>	<p>依 TFDA 審查意見加上英文商品名</p>
<p>1. 品名</p> <p>儷緻®注射劑 500U</p> <p>儷緻®注射劑 300U</p> <p>2. 成分含量</p> <p>活性成份</p> <p>儷緻®注射劑 500U:</p> <p>每小瓶含 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 500 Units*</p> <p>儷緻®注射劑 300U:</p>	<p>1. 性狀品名</p> <p>儷緻®注射劑 500U</p> <p>儷緻®注射劑 300U</p> <p>2. 成分含量-1.1 有效成分及含量</p> <p>活性成份</p> <p>儷緻®注射劑 500U:</p> <p>每小瓶含 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 500 Units*</p> <p>儷緻®注射劑 300U:</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序；劑型依許可證核准刊載之劑型內容填寫。</p>

1

<p>每小瓶含 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 300 Units*</p> <p>*: 一個單位 (Unit Ipsen) 定義為小白鼠腹腔注射中間致死量 (median lethal intraperitoneal dose)</p> <p>賦形劑詳細資料見章節 6.1。</p> <p>3. 劑型</p> <p>凍晶注射劑。</p>	<p>每小瓶含 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 300 Units*</p> <p>*: 一個單位 (Unit Ipsen) 定義為小白鼠腹腔注射中間致死量 (median lethal intraperitoneal dose)</p> <p>賦形劑詳細資料見章節 6.1。</p> <p>1.2 賦形劑</p> <p>人類白蛋白</p> <p>乳糖</p> <p>1.3 劑型</p> <p>凍晶注射劑</p> <p>3. 劑型及性狀 1.4 藥品外觀</p> <p>白色凍晶粉末供配製後使用。</p>	
<p>4. 臨床特性</p> <p>4.1 適應症</p> <p>成人上肢痙攣(包含成人中風後之手臂痙攣及創傷性腦傷後之上肢痙攣)、成人下肢痙攣(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢痙攣)、眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣及上肢痙攣、腋窩多汗症、皺眉紋及魚尾紋。(略)</p>	<p>4. 臨床特性</p> <p>4.1.2 適應症</p> <p>成人上肢痙攣(包含成人中風後之手臂痙攣及創傷性腦傷後之上肢痙攣)、成人下肢痙攣(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢痙攣)、眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣及上肢痙攣、腋窩多汗症、皺眉紋及魚尾紋。(略)</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表更新編號</p>
<p>4.2 用法用量</p> <p>本藥限由醫師使用。</p> <p>Dysport 的單位在製劑上是專一性的，不得與其他肉毒桿菌毒素的製劑交換使用。</p>	<p>4.2.3. 用法及用量</p> <p>本藥限由醫師使用。</p> <p>Dysport 的單位在製劑上是專一性的，不得與其他肉毒桿菌毒素的製劑交換使用。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原"4.2 使用方法"之</p>

2

<p>Dysport 須由注射訓練過的醫師使用。</p> <p>在針刺入中間隔膜前，請先以酒精清潔橡皮塞暴露在外部的部份。請使用 23 或 25 號無菌針頭；治療皺眉紋及/或魚尾紋請使用 29-30 號無菌針頭。</p> <p>每瓶 Dysport 僅供單次使用。</p> <p>Dysport 500U 與 Dysport 300U 有各別的調配方法，各適應症所須之濃度也不一樣，請參考下列調配方法配製。</p>	<p>Dysport 須由注射訓練過的醫師使用。</p> <p>在針刺入中間隔膜前，請先以酒精清潔橡皮塞暴露在外部的部份。請使用 23 或 25 號無菌針頭；治療皺眉紋及/或魚尾紋請使用 29-30 號無菌針頭。</p> <p>每瓶 Dysport 僅供單次使用。</p> <p>Dysport 500U 與 Dysport 300U 有各別的調配方法，各適應症所須之濃度也不一樣，請參考下列調配方法配製。</p>	<p>資訊移至"3.2 調製方式"段落</p>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>所需治療濃度 (Dysport U/ ml)</th> <th>每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量</th> <th>每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>500U/ml</td> <td>1 毫升(mL)</td> <td>0.6 毫升(mL)</td> </tr> <tr> <td>200U/ml</td> <td>2.5 毫升(mL)</td> <td>1.5 毫升(mL)</td> </tr> <tr> <td>100U/ml</td> <td>5 毫升(mL)</td> <td>3 毫升(mL)</td> </tr> </tbody> </table>	所需治療濃度 (Dysport U/ ml)	每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量	每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量	500U/ml	1 毫升(mL)	0.6 毫升(mL)	200U/ml	2.5 毫升(mL)	1.5 毫升(mL)	100U/ml	5 毫升(mL)	3 毫升(mL)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>所需治療濃度 (Dysport U/ ml)</th> <th>每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量</th> <th>每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>500U/ml</td> <td>1 毫升(mL)</td> <td>0.6 毫升(mL)</td> </tr> <tr> <td>200U/ml</td> <td>2.5 毫升(mL)</td> <td>1.5 毫升(mL)</td> </tr> <tr> <td>100U/ml</td> <td>5 毫升(mL)</td> <td>3 毫升(mL)</td> </tr> </tbody> </table>	所需治療濃度 (Dysport U/ ml)	每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量	每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量	500U/ml	1 毫升(mL)	0.6 毫升(mL)	200U/ml	2.5 毫升(mL)	1.5 毫升(mL)	100U/ml	5 毫升(mL)	3 毫升(mL)	
所需治療濃度 (Dysport U/ ml)	每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量	每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量																								
500U/ml	1 毫升(mL)	0.6 毫升(mL)																								
200U/ml	2.5 毫升(mL)	1.5 毫升(mL)																								
100U/ml	5 毫升(mL)	3 毫升(mL)																								
所需治療濃度 (Dysport U/ ml)	每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量	每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量																								
500U/ml	1 毫升(mL)	0.6 毫升(mL)																								
200U/ml	2.5 毫升(mL)	1.5 毫升(mL)																								
100U/ml	5 毫升(mL)	3 毫升(mL)																								
<p>*無防腐劑的 0.9%氯化鈉注射液</p> <p>小兒腦性麻痺的病人以體重計算給藥單位量，需要進一步稀釋以達到最終注射量。</p>	<p>*無防腐劑的 0.9%氯化鈉注射液</p> <p>小兒腦性麻痺的病人以體重計算給藥單位量，需要進一步稀釋以達到最終注射量。</p>																									
<p>建議在準備調配 Dysport 溶液時配戴手套。若皮膚或黏膜接觸到 Dysport 乾粉或配製溶液，應仔細以清水沖洗。</p>	<p>建議在準備調配 Dysport 溶液時配戴手套。若皮膚或黏膜接觸到 Dysport 乾粉或配製溶液，應仔細以清水沖洗。</p>																									
<p>配製後的產品外觀：無微粒的清激無色溶液。</p>	<p>配製後的產品外觀：無微粒的清激無色溶液。</p>																									
<p>使用注意事項</p> <p>在使用後，須馬上用稀釋的次氯酸鹽溶液(1% chlorine) 去活化瓶子或針頭上可能殘留之 Dysport 殘餘物。</p> <p>接著所有物件必須依照醫院標準操作步驟丟棄。灑出之 Dysport</p>	<p>使用注意事項</p> <p>在使用後，須馬上用稀釋的次氯酸鹽溶液(1% chlorine) 去活化瓶子或針頭上可能殘留之 Dysport 殘餘物。</p> <p>接著所有物件必須依照醫院標準操作步驟丟棄。灑出之 Dysport</p>																									

<p>必須用浸過次氯酸鹽溶液的吸水布擦拭。</p> <p>(略)</p>	<p>必須用浸過次氯酸鹽溶液的吸水布擦拭。</p> <p>3.1 用法用量</p> <p>(略)</p>													
	<p>3.2 調製方式</p> <p>本藥限由醫師使用。</p> <p>Dysport 的單位在製劑上是有專一性的，不得與其他肉毒桿菌毒素的製劑交換使用。</p> <p>Dysport 須由注射訓練過的醫師使用。</p> <p>在針刺入中間隔膜前，請先以酒精清潔橡皮塞暴露在外部的部份。請使用 23 或 25 號無菌針頭；治療皺眉紋及/或魚尾紋請使用 29-30 號無菌針頭。</p> <p>每瓶 Dysport 僅供單次使用。</p> <p>Dysport 500U 與 Dysport 300U 有各別的調配方法，各適應症所須之濃度也不一樣，請參考下列調配方法配製。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>所需治療濃度 (Dysport U/ ml)</th> <th>每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量</th> <th>每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>500U/ml</td> <td>1 毫升(mL)</td> <td>0.6 毫升(mL)</td> </tr> <tr> <td>200U/ml</td> <td>2.5 毫升(mL)</td> <td>1.5 毫升(mL)</td> </tr> <tr> <td>100U/ml</td> <td>5 毫升(mL)</td> <td>3 毫升(mL)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*無防腐劑的 0.9%氯化鈉注射液</p> <p>小兒腦性麻痺的病人以體重計算給藥單位量，需要進一步稀釋以達到最終注射量。</p> <p>建議在準備調配 Dysport 溶液時配戴手套。若皮膚或黏膜接觸到</p>	所需治療濃度 (Dysport U/ ml)	每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量	每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量	500U/ml	1 毫升(mL)	0.6 毫升(mL)	200U/ml	2.5 毫升(mL)	1.5 毫升(mL)	100U/ml	5 毫升(mL)	3 毫升(mL)	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原"4.2 使用方法"之資訊移至"3.2 調製方式"段落；另將原 6.2 不相容性段落內容移至"3.2 調製方式"段落</p>
所需治療濃度 (Dysport U/ ml)	每小瓶 Dysport 500U 所需稀釋液* 的量	每小瓶 Dysport 300U 所需稀釋液* 的量												
500U/ml	1 毫升(mL)	0.6 毫升(mL)												
200U/ml	2.5 毫升(mL)	1.5 毫升(mL)												
100U/ml	5 毫升(mL)	3 毫升(mL)												

	<p>Dysport 乾粉或配製溶液，應仔細以清水沖洗。</p> <p>配製後的產品外觀：無微粒的清澈無色溶液。</p> <p>使用注意事項</p> <p>在使用後，須馬上用稀釋的次氯酸鹽溶液(1% chlorine) 去活化瓶子或針頭上可能殘留之 Dysport 殘餘物。</p> <p>接著所有物件必須依照醫院標準操作步驟丟棄。灑出之 Dysport 必須用浸過次氯酸鹽溶液的吸水布擦拭。</p> <p>因為缺乏相容性試驗，本品不可與其他藥物混合使用。</p>	
4.3 禁忌 本品禁用於已知對主成分或章節 6.1 所列之任何賦形劑過敏者。	4.3.4. 禁忌 本品禁用於已知對主成分或章節 6.1.2 所列之任何賦形劑過敏者。	依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號
4.4 警語及使用之注意事項 已報告有肉毒桿菌素自注射部位擴散至遠端之相關不良事件(見章節 4.8)，某些案例出現吞嚥困難、肺炎或顯著衰弱而導致死亡(非常罕見)。病人在治療劑量下可能出現過度肌肉虛弱。使用最低的有效治療劑量或不超過建議劑量可能可以減少這些不良反應之發生風險。 對於神經肌肉傳導缺陷的無症狀或有臨床症狀的病人(如重症肌無力)，Dysport 只能在嚴密監測下小心使用。這類病人可能會對例如 Dysport 這類藥物的敏感性增加，導致治療劑量下之過度肌	4.4.5. 警語及使用之注意事項 5.1 警語/注意事項 已報告有肉毒桿菌素自注射部位擴散至遠端之相關不良事件(見章節 4.8)，某些案例出現吞嚥困難、肺炎與/或顯著衰弱而導致死亡(非常罕見)。病人在治療劑量下可能出現過度肌肉虛弱。使用最低的有效治療劑量或不超過最高建議劑量可能可以減少這些不良反應之發生風險。 對於神經肌肉傳導缺陷的無症狀或有臨床症狀的病人(如重症肌無力)，Dysport 只能在嚴密監測下小心使用。這類病人可能會對例	1. 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序 2. 依 CCDS V6 及原廠英國 MHRA 核准仿單，更新乾眼症之相

5

<p>肉無力。若病人有潛在的神經疾病，發生此副作用的風險會增加。</p> <p>治療下肢局部痙攣的成人病人(特別是老年人)時應小心，因為這些病人有較高的跌倒風險。</p> <p>在安慰劑對照的臨床試驗中，下肢痙攣的病人接受治療的跌倒發生率於 Dysport 組和安慰劑組分別為 6.3% 及 3.7%。</p> <p>有非常罕見的死亡案例報告，以 A 型或 B 型肉毒桿菌素治療後出現偶發的吞嚥困難、肺部病變(包括但不限於呼吸困難、呼吸衰竭、呼吸停止)和/或病人顯著虛弱。</p> <p>病人有導致神經肌肉傳導不全的疾病時，有較高的危險性遭遇吞嚥困難或呼吸困難等作用。當治療的利益多於風險時，才給予這類病人使用 Dysport，且治療必須在專科醫師監控下執行。</p> <p>Dysport 應特別小心投與現存有吞嚥或呼吸問題之病人，因毒素擴散至相關肌肉可能導致這些症狀惡化。當用於有慢性呼吸道疾病之病人曾發生危險的肺內吸入異物(aspiration)的罕見案例。</p> <p>使用 Dysport 請依仿單之建議用法用量及投藥頻率，請勿過量(見章節 4.2)。</p> <p>請務必提醒病人及其照護者，當有吞嚥、說話或呼吸等問題時，必需立刻就醫。</p> <p>病人若有定型痙攣，不可使用 Dysport 治療其痙攣。</p>	<p>如 Dysport 這類藥物的敏感性增加，導致治療劑量下之過度肌肉無力。若病人有潛在的神經疾病，發生此副作用的風險會增加。</p> <p>治療下肢局部痙攣的成人病人(特別是老年人)時應小心，因為這些病人有較高的跌倒風險。</p> <p>在安慰劑對照的臨床試驗中，下肢痙攣的病人接受治療的跌倒發生率於 Dysport 組和安慰劑組分別為 6.3% 及 3.7%。</p> <p>使用 Dysport 治療皺眉紋、魚尾紋、眼瞼痙攣與半邊顏面痙攣後有發生乾眼症的案例報告(見章節 8)。使用肉毒桿菌素(包括 Dysport)可能會發生淚液分泌減少、眨眼減少和角膜疾病。</p> <p>有非常罕見的死亡案例報告，以 A 型或 B 型肉毒桿菌素治療後出現偶發的吞嚥困難、肺部病變(包括但不限於呼吸困難、呼吸衰竭、呼吸停止)和/或病人顯著虛弱。</p> <p>病人有導致神經肌肉傳導不全的疾病時，有較高的危險性遭遇吞嚥困難或呼吸困難等作用。當治療的利益多於風險時，才給予這類病人使用 Dysport，且治療必須在專科醫師監控下執行。</p> <p>Dysport 應特別小心投與現存有吞嚥或呼吸問題之病人，因毒素擴散至相關肌肉可能導致這些症狀惡化。當用於有慢性呼吸道疾病之病人曾發生危險的肺內吸入異物(aspiration)的罕見案例。</p> <p>使用 Dysport 請依仿單之建議用法用量及投藥頻率，請勿過量(見章節 4.2.3)。</p>	關資訊
---	---	-----

6



<p>如同其他肌肉內注射，若病人其出血時間延長、欲注射的部位感染或發炎，須在絕對必要時才可使用 Dysport。</p> <p>Dysport 應僅用於單一病人之單一療程。請特別注意藥品之調配和注射 (見章節 4.2) 及未使用之藥液去活化和丟棄之處理。</p> <p>病人注射 Dysport 後產生抗肉毒桿菌毒素的抗體會發生但罕見。臨床上，若對治療的反應為明顯地降低及/或需持續地增加劑量，則須懷疑產生了中和抗體。</p> <p>當治療皺眉紋時，在注射前須研究病人的面部解剖；面部不對稱、下垂、過度眼皮鬆弛下垂 (dermatochalasis)、疤痕，先前侵入性手術等可能改變面部解剖的因素應納入考量。當目標肌肉顯得過度無力或萎縮時，使用本藥物應小心。</p> <p>過去對含有 A 型肉毒桿菌素產品曾有過敏反應的病人，在注射之前應仔細考量。相對於治療效益，必須進一步考量過敏反應的風險。</p> <p><u>兒童使用</u></p> <p>治療腦性麻痺兒童之相關痙攣時，Dysport 限用於 2 歲以上的兒童。曾有極罕見的 Dysport 上市後報告指出，同時患有其他疾病 (主要為腦性麻痺) 的兒童可能發生肉毒桿菌素遠端擴散。通常這些個案所使用劑量超過建議劑量 (見章節 4.8)。</p> <p>嚴重腦性麻痺的兒童接受肉毒桿菌素治療後 (包括使用於非仿單核准的適應症，例如注射於頸部)，偶有吸入性肺炎死亡的罕見自發性通報。若兒童病人有重大神經功能障礙、吞嚥困難或近期</p>	<p>請務必提醒病人及其照護者，當有吞嚥、說話或呼吸等問題時，必需立刻就醫。</p> <p>病人若有定型攣縮，不可使用 Dysport 治療其痙攣。</p> <p>如同其他肌肉內注射，若病人其出血時間延長、欲注射的部位感染或發炎，須在絕對必要時才可使用 Dysport。</p> <p>若病人目標肌肉過度虛弱或萎縮時，給予 Dysport 應特別小心。</p> <p>Dysport 應僅用於單一病人之單一療程。請特別注意藥品之調配和注射 (見章節 4.2) 及未使用之藥液去活化和丟棄之處理。</p> <p>病人注射 Dysport 後產生抗肉毒桿菌毒素的抗體會發生但罕見。臨床上，若對治療的反應為明顯地降低及/或需持續地增加劑量，則須懷疑產生了中和抗體。</p> <p>當治療皺眉紋時，在注射前須研究病人的面部解剖；面部不對稱、下垂、過度眼皮鬆弛下垂 (dermatochalasis)、疤痕，先前侵入性手術等可能改變面部解剖的因素應納入考量。當目標肌肉顯得過度無力或萎縮時，使用本藥物應小心。</p> <p>過去對含有 A 型肉毒桿菌素產品曾有過敏反應的病人，在注射之前應仔細考量。相對於治療效益，必須進一步考量過敏反應的風險。</p> <p><u>兒童使用</u></p> <p>治療腦性麻痺兒童之相關痙攣時，Dysport 限用於 2 歲以上的兒童。曾有極罕見的 Dysport 上市後報告指出，同時患有其他疾病</p>	
--	--	--

7

<p>有吸入性肺炎或肺病病史，則治療時應特別小心。潛在健康狀況差的病人只有在對個別病人的潛在好處大於風險時才能給予治療。</p>	<p>(主要為腦性麻痺) 的兒童可能發生肉毒桿菌素遠端擴散。通常這些個案所使用劑量超過建議劑量 (見章節 4.8)。</p> <p>嚴重腦性麻痺的兒童接受肉毒桿菌素治療後 (包括使用於非仿單核准的適應症，例如注射於頸部)，偶有吸入性肺炎死亡的罕見自發性通報。若兒童病人有重大神經功能障礙、吞嚥困難或近期有吸入性肺炎或肺病病史，則治療時應特別小心。潛在健康狀況差的病人只有在對個別病人的潛在好處大於風險時才能給予治療。</p> <p><u>可追溯性</u></p> <p>為提高生物醫藥產品的可追溯性，應明確記錄使用的產品名稱和批號。</p>	
<p>4.5 與其他藥物合併使用的交互作用或其它類型之交互作用</p> <p>直接或間接影響神經肌肉傳導藥物 (如 胺基糖苷類抗生素 [aminoglycoside]、類箭毒的非去極化阻斷劑 [curare-like non-depolarising blockers]、肌肉鬆弛劑) 可能會強化肉毒桿菌素的效果，由於可能出現不良反應，因此接受肉毒桿菌素治療的病人使用這類藥物應小心使用。</p>	<p>4.5 與其他藥品或形式的交互作用</p> <p>直接或間接影響神經肌肉傳導藥物 (如 胺基糖苷類抗生素 [aminoglycoside]、類箭毒的非去極化阻斷劑 [curare-like non-depolarising blockers]、肌肉鬆弛劑) 可能會強化肉毒桿菌素的效果，由於可能出現不良反應，因此接受肉毒桿菌素治療的病人使用這類藥物應小心使用。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原 "4.5 與其他藥品或形式的交互作用" 之資訊移至 "7. 交互作用" 段落</p>
	<p>5.3 操作機械能力</p> <p>使用 Dysport 後有發生肌肉無力或視覺異常的風險，若有發生，會暫時性的損害開車或操作機械的能力。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原</p>

8

		"4.7 對駕駛及操作機械能力的影響"之資訊移至 "5.3 操作機械能力"段落
<p>4.6 生育能力、孕婦及授乳</p> <p>孕婦：</p> <p>孕婦使用 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物 (Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 的資訊有限。動物試驗顯示，引起母體毒性的高劑量會出現生殖毒性(見章節 5.3)。</p> <p>應避免 Dysport 用於孕婦。若懷孕期使用本藥或病人於使用本藥期間受孕，則應告知病人可能之風險，包括流產或胎兒畸形。</p> <p>授乳：</p> <p>目前未知 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 是否會分佈至人類乳汁。目前尚無有關 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物分佈至乳汁的動物試驗。因此不建議授乳期間使用 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物。</p> <p>生育能力：</p>	<p>4.6 生育能力、孕婦及授乳6. 特殊族群注意事項</p> <p>6.1 孕婦懷孕</p> <p>孕婦使用 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物 (Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 的資訊有限。動物試驗顯示，引起母體毒性的高劑量會出現生殖毒性(見章節 5.3)。</p> <p>應避免 Dysport 用於孕婦。若懷孕期使用本藥或病人於使用本藥期間受孕，則應告知病人可能之風險，包括流產或胎兒畸形。</p> <p>生殖毒性試驗:於懷孕的大鼠及兔子每日肌肉注射 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物 (clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 劑量分別為 6.6 U/公斤 (總累積劑量 79 U/公斤) 及 3.0 U/公斤(總累積劑量 42 U/公斤)，無胚胎及胎兒毒性。兩物種在劑量較高的母體毒性劑量(maternally toxic doses)皆出現著床失敗(Implantation losses)。於大鼠及兔子，A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物未見致畸胎作用且於產前產後試驗對第一代大鼠無影響。雄性及雌性大鼠的生育力降低，因雄鼠在每週 29.4</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序</p>

<p>對雄性和雌性大鼠的研究顯示對生育力會造成影響(見章節 5.3)。</p>	<p>U/公斤劑量下肌肉痲痺而減少交配，雌鼠在每週 20 U/公斤劑量下著床失敗增加。</p> <p>6.2 授乳</p> <p>目前未知 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 是否會分佈至人類乳汁。目前尚無有關 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物分佈至乳汁的動物試驗。因此不建議授乳期間使用 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物。</p> <p>6.3 有生育能力的女性與男性</p> <p>生育能力</p> <p>對雄性和雌性大鼠的研究顯示對生育力會造成影響(見章節 5.310.3)。</p> <p>6.5 老年人</p> <p>成人下肢局部痲痺: 在一項以安慰劑作為對照組的臨床試驗中，年齡為 65 歲以上者佔總試驗人數的 18% (n=115)，75 歲以上者佔 3% (n=115)。相較於年輕的受試者，65 歲以上接受 Dysport 治療的受試者發生不良反應的比例較高 (46% vs 39%)。與年輕的受試者相較，跌倒和無力發生在年老受試者的頻率較高 (分別為 10% vs 6%，4% vs 2%)。</p>	
<p>4.7 開車或操作機械能力的影響</p>	<p>4.7 開車或操作機械能力的影響</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式</p>

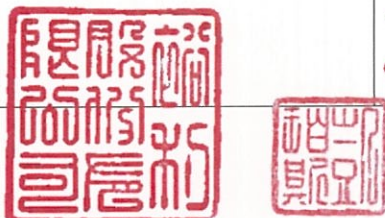


<p>使用 Dysport 後有發生肌肉無力或視覺異常的風險，若有發生，會暫時性的損害開車或操作機械的能力。</p>	<p>使用 Dysport 後有發生肌肉無力或視覺異常的風險，若有發生，會暫時性的損害開車或操作機械的能力。</p>	<p>表，更新編號及資訊排序，將原"4.7 對駕駛及操作機械能力的影響"之資訊移至"5.3 操作機械能力"段落</p>
	<p>7. 交互作用</p> <p>直接或間接影響神經肌肉傳導藥物(如 胺基糖苷類抗生素 [aminoglycoside], 類箭毒的非去極化阻斷劑 [curare-like non-depolarising blockers]、肌肉鬆弛劑)可能會強化肉毒桿菌素的效果，由於可能出現不良反應，因此接受肉毒桿菌素治療的病人使用這類藥物應小心使用。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序，將原"4.5 與其他藥品或形式的交互作用"之資訊移至"7. 交互作用"段落</p>

<p>4.8 不良反應</p> <p>一般性</p> <p>已有報告顯示毒素自注射部位擴散至遠端之相關副作用，如口乾、極度肌無力、吞嚥困難、吸入異物/吸入性肺炎，一些非常罕見案例出現致命結果(見章節 4.4)。產品上市後也有過敏反應的通報。</p> <p>在安慰劑對照試驗中，單次投藥後通報不良反應的發生頻率定義如下：</p> <p>非常常見 > 1/10；常見 > 1/100 且 < 1/10；不常見 > 1/1000 且 < 1/100；罕見 > 1/10 000 且 < 1/1000。</p> <p>Dysport 用於眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、斜頸、與腦性麻痺或中風相關的痙攣、腋窩多汗症等各適應症的病人，曾出現以下的不良反應，包括：</p> <table border="1" data-bbox="194 1684 734 2011"> <thead> <tr> <th>系統器官分類</th> <th>發生頻率</th> <th>藥物不良反應</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神經系統異常</td> <td>罕見</td> <td>神經痛性肌萎縮症 (neuralgic amyotrophy)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">皮膚和皮下組織異常</td> <td>不常見</td> <td>搔癢</td> </tr> <tr> <td>罕見</td> <td>皮疹</td> </tr> <tr> <td>全身性異常和投藥部位狀況</td> <td>常見</td> <td>無力、疲倦、類流感症狀和注射部位反應 (例如疼痛、瘀傷、瘙癢、水腫)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(略)</p>	系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應	神經系統異常	罕見	神經痛性肌萎縮症 (neuralgic amyotrophy)	皮膚和皮下組織異常	不常見	搔癢	罕見	皮疹	全身性異常和投藥部位狀況	常見	無力、疲倦、類流感症狀和注射部位反應 (例如疼痛、瘀傷、瘙癢、水腫)	<p>4.8 副作用/不良反應</p> <p>8.1 臨床重要副作用/不良反應</p> <p>一般性</p> <p>已有報告顯示毒素自注射部位擴散至遠端之相關副作用，如口乾、極度肌無力、吞嚥困難、吸入異物/吸入性肺炎，一些非常罕見案例出現致命結果(見章節 4.4.5)。產品上市後也有過敏反應的通報。</p> <p>在安慰劑對照試驗中，單次投藥後通報不良反應的發生頻率定義如下：</p> <p>非常常見 >= 1/10；常見 >= 1/100 且 < 1/10；不常見 >= 1/1000 且 < 1/100；罕見 >= 1/10 000 且 < 1/1000；非常罕見 < 1/10000；未知 (無法從現有數據估計)。</p> <p>Dysport 用於眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、斜頸、與腦性麻痺或中風/創傷性腦損傷相關的痙攣、腋窩多汗症等各適應症的病人，曾出現以下的不良反應，包括：</p> <table border="1" data-bbox="750 1736 1297 2056"> <thead> <tr> <th>系統器官分類</th> <th>發生頻率</th> <th>藥物不良反應</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神經系統異常</td> <td>罕見</td> <td>神經痛性肌萎縮症 (neuralgic amyotrophy)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">皮膚和皮下組織異常</td> <td>不常見</td> <td>搔癢</td> </tr> <tr> <td>罕見</td> <td>皮疹</td> </tr> <tr> <td>全身性異常和投藥部位狀況</td> <td>常見</td> <td>無力、疲倦、類流感症狀和注射部位反應 (例如疼痛、瘀傷、瘙癢、水腫)</td> </tr> </tbody> </table>	系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應	神經系統異常	罕見	神經痛性肌萎縮症 (neuralgic amyotrophy)	皮膚和皮下組織異常	不常見	搔癢	罕見	皮疹	全身性異常和投藥部位狀況	常見	無力、疲倦、類流感症狀和注射部位反應 (例如疼痛、瘀傷、瘙癢、水腫)	<ol style="list-style-type: none"> 依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序 8.1 段落依 CCDS V4 及英國 MHRA 核准仿單更新內容 8.3 上市後經驗處，依 CCDS V4 及英國 MHRA 核准仿單新增免疫系統及神經系統異常相關資訊；依 CCDS V6 及英國 MHRA 核准仿單新增肌肉骨骼
系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應																												
神經系統異常	罕見	神經痛性肌萎縮症 (neuralgic amyotrophy)																												
皮膚和皮下組織異常	不常見	搔癢																												
	罕見	皮疹																												
全身性異常和投藥部位狀況	常見	無力、疲倦、類流感症狀和注射部位反應 (例如疼痛、瘀傷、瘙癢、水腫)																												
系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應																												
神經系統異常	罕見	神經痛性肌萎縮症 (neuralgic amyotrophy)																												
皮膚和皮下組織異常	不常見	搔癢																												
	罕見	皮疹																												
全身性異常和投藥部位狀況	常見	無力、疲倦、類流感症狀和注射部位反應 (例如疼痛、瘀傷、瘙癢、水腫)																												

<p>年長病人(≥65歲)：在一項以安慰劑作為對照組的臨床試驗中，年齡為65歲以上者佔總試驗人數的18% (n=115)，75歲以上者佔3% (n=115)。相較於年輕的受試者，65歲以上接受Dysport治療的受試者發生不良反應的比例較高(46% vs 39%)。與年輕的受試者相較，跌倒和無力發生在年老受試者的頻率較高(分別為10% vs 6%，4% vs 2%)。</p> <p>(略)</p>	<p>(略)</p> <p>年長病人(≥65歲)：在一項以安慰劑作為對照組的臨床試驗中，年齡為65歲以上者佔總試驗人數的18% (n=115)，75歲以上者佔3% (n=115)。相較於年輕的受試者，65歲以上接受Dysport治療的受試者發生不良反應的比例較高(46% vs 39%)。與年輕的受試者相較，跌倒和無力發生在年老受試者的頻率較高(分別為10% vs 6%，4% vs 2%)。</p> <p>(略)</p> <p>8.3 上市後經驗</p> <table border="1" data-bbox="730 344 1275 506"> <thead> <tr> <th>系統器官分類</th> <th>發生頻率</th> <th>藥物不良反應</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫系統異常</td> <td>未知</td> <td>過敏反應</td> </tr> <tr> <td>神經系統異常</td> <td>未知</td> <td>感覺遲鈍</td> </tr> <tr> <td>肌肉骨骼和結締組織異常</td> <td>未知</td> <td>肌肉萎縮</td> </tr> </tbody> </table>	系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應	免疫系統異常	未知	過敏反應	神經系統異常	未知	感覺遲鈍	肌肉骨骼和結締組織異常	未知	肌肉萎縮	<p>和結締組織異常相關資訊</p>
系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應												
免疫系統異常	未知	過敏反應												
神經系統異常	未知	感覺遲鈍												
肌肉骨骼和結締組織異常	未知	肌肉萎縮												
<p>4.9 過量</p> <p>過量可能導致遠端及深部神經肌肉麻痺。過量可能導致增加神經毒進入血流的危險，並且可能造成與口服肉毒桿菌中毒相關的併發症(例如：吞嚥困難和發聲困難)。</p> <p>若因過量引起的呼吸肌肉麻痺可能會需要輔助呼吸。建議給予一般支持性治療。對使用過量的病人，應醫療監控其肌肉極度無力及肌肉癱瘓(paralysis)的徵兆及/或症狀。若有需要，應根據症狀給予治療。</p> <p>注射後並不會立即出現過量的症狀。若發生注射意外或口服攝取，病人應接受數週醫療監控其肌肉極度無力及肌肉癱瘓的徵兆及/或症狀。</p>	<p>4.9.9. 過量</p> <p>過量可能導致遠端及深部神經肌肉麻痺。過量可能導致增加神經毒進入血流的危險，並且可能造成與口服肉毒桿菌中毒相關的併發症(例如：吞嚥困難和發聲困難)。</p> <p>若因過量引起的呼吸肌肉麻痺可能會需要輔助呼吸。建議給予一般支持性治療。對使用過量的病人，應醫療監控其肌肉極度無力及肌肉癱瘓(paralysis)的徵兆及/或症狀。若有需要，應根據症狀給予治療。</p> <p>注射後並不會立即出現過量的症狀。若發生注射意外或口服攝取，病人應接受數週醫療監控其肌肉極度無力及肌肉癱瘓的徵兆及/或症狀。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表更新編號</p>												

<p>5 藥理特性</p> <p>5.1 藥效動力學特性</p> <p>藥理治療分類別：其他肌肉鬆弛劑，周邊作用劑。</p> <p>ATC code：M03AX01</p> <p>A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物乃經由在突觸前乙醯膽鹼釋放位置的附近作用，而阻斷神經肌肉接合處的周邊膽素性傳遞。此毒性物質在神經末端內可以拮抗使傳遞物質釋放的 Ca²⁺ 所啟動的反應。它並不會影響神經節後的膽素性傳遞或神經節後的交感神經性傳遞。</p> <p>此毒素作用包括一個初始的結合步驟，此時毒素會迅速且強烈地與突觸前神經膜結合。接著為一個內化步驟，此時毒物通過突觸前神經原膜，但尚未導致麻痺。最後此毒素藉由阻斷 Ca²⁺ 促乙醯膽鹼釋放的機轉來抑制乙醯膽鹼的釋出，進而降低終板電位並引起麻痺。</p> <p>脈衝傳遞的回復會在新生神經細胞末端的萌發及其與突觸後運動終板結合後逐漸發生，此過程在實驗動物上需時 6-8 週。</p> <p>(略)</p>	<p>5.10. 藥理特性</p> <p>5.1 藥效動力學特性-10.1 作用機轉</p> <p>藥理治療分類別：其他肌肉鬆弛劑，周邊作用劑。</p> <p>ATC code：M03AX01</p> <p>A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物乃經由在突觸前乙醯膽鹼釋放位置的附近作用，而阻斷神經肌肉接合處的周邊膽素性傳遞。此毒性物質在神經末端內可以拮抗使傳遞物質釋放的 Ca²⁺ 所啟動的反應。它並不會影響神經節後的膽素性傳遞或神經節後的交感神經性傳遞。</p> <p>此毒素作用包括一個初始的結合步驟，此時毒素會迅速且強烈地與突觸前神經膜結合。接著為一個內化步驟，此時毒物通過突觸前神經原膜，但尚未導致麻痺。最後此毒素藉由阻斷 Ca²⁺ 促乙醯膽鹼釋放的機轉來抑制乙醯膽鹼的釋出，進而降低終板電位並引起麻痺。</p> <p>脈衝傳遞的回復會在新生神經細胞末端的萌發及其與突觸後運動終板結合後逐漸發生，此過程在實驗動物上需時 6-8 週。</p> <p>10.2 藥效藥理特性</p> <p>相關資訊請參見 10.1 及 12 章節</p> <p>(略)</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，更新編號及資訊排序</p>
---	---	-------------------------------------



<p>5.2 藥物動力學特性</p> <p>因為肉毒桿菌毒素的高作用效價、低劑量、複合物的大分子量與專一性標記之不易而造成用動物作藥物動力學研究的困難。以¹²⁵I 標記在毒素上所作的研究顯示其接受器的結合特性是專一的且具飽和性，因此高密度性的毒素接受器為其高作用效價的重要因素。對猴子所作的劑量及時間研究顯示：在低劑量下，延遲了2-3天到達尖峰期(即約注射後的5-6天)。依據視軸矯正與肌肉痲痺等的改變的測量，肉毒桿菌素的作用時間是介於2週到8個月。這是由於其與接受器的結合性、內化性以及神經肌肉結合處性質改變，這種現象也在人類中發現。</p>	<p>5.2 藥物動力學特性</p> <p>因為肉毒桿菌毒素的高作用效價、低劑量、複合物的大分子量與專一性標記之不易而造成用動物作藥物動力學研究的困難。以¹²⁵I 標記在毒素上所作的研究顯示其接受器的結合特性是專一的且具飽和性，因此高密度性的毒素接受器為其高作用效價的重要因素。對猴子所作的劑量及時間研究顯示：在低劑量下，延遲了2-3天到達尖峰期(即約注射後的5-6天)。依據視軸矯正與肌肉痲痺等的改變的測量，肉毒桿菌素的作用時間是介於2週到8個月。這是由於其與接受器的結合性、內化性以及神經肌肉結合處性質改變，這種現象也在人類中發現。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 5.2 資訊移至 11 章節處</p>
<p>5.3 臨床前安全性資料</p> <p>以大鼠進行一項慢性毒性研究時，給予每隻大鼠高達 12U 的 Dysport，結果並未出現全身毒性。</p> <p>生殖毒性試驗：於懷孕的大鼠及兔子每日肌肉注射 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物 (clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 劑量分別為 6.6 U/公斤 (總累積劑量 79 U/公斤) 及 3.0 U/公斤 (總累積劑量 42 U/公斤)，無胚胎及胎兒毒性。兩物種在劑量較高的母體毒性劑量(maternally toxic doses)皆出現著床失敗(Implantation losses)。於大鼠及兔子，A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物未見致畸胎作用且於產前產後試驗對第一代大鼠無影響。雄性及雌性大鼠的生育力降低，因雄鼠在每週</p>	<p>5.3 10.3 臨床前安全性資料</p> <p>以大鼠進行一項慢性毒性研究時，給予每隻大鼠高達 12U 的 Dysport，結果並未出現全身毒性。</p> <p>生殖毒性試驗：於懷孕的大鼠及兔子每日肌肉注射 A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物 (clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 劑量分別為 6.6 U/公斤 (總累積劑量 79 U/公斤) 及 3.0 U/公斤 (總累積劑量 42 U/公斤)，無胚胎及胎兒毒性。兩物種在劑量較高的母體毒性劑量(maternally toxic doses)皆出現著床失敗(Implantation losses)。於大鼠及兔子，A 型肉毒桿菌素-血凝集素複合物未見致畸胎作用且於產前產後試驗對第一代大鼠無影響。雄性及雌性大鼠的生育力降低，因雄鼠在每週 29.4 U/</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 5.3 資訊移至 10.3 章節處</p>

15

<p>29.4 U/公斤劑量下肌肉痲痺而減少交配，雌鼠在每週 20 U/公斤劑量下著床失敗增加(見章節 4.6)。</p> <p>(略)</p>	<p>公斤劑量下肌肉痲痺而減少交配，雌鼠在每週 20 U/公斤劑量下著床失敗增加(見章節 4.6)。</p> <p>(略)</p>	
	<p>11. 藥物動力學特性</p> <p>因為肉毒桿菌毒素的高作用效價、低劑量、複合物的大分子量與專一性標記之不易而造成用動物作藥物動力學研究的困難。以¹²⁵I 標記在毒素上所作的研究顯示其接受器的結合特性是專一的且具飽和性，因此高密度性的毒素接受器為其高作用效價的重要因素。對猴子所作的劑量及時間研究顯示：在低劑量下，延遲了2-3天到達尖峰期(即約注射後的5-6天)。依據視軸矯正與肌肉痲痺等的改變的測量，肉毒桿菌素的作用時間是介於2週到8個月。這是由於其與接受器的結合性、內化性以及神經肌肉結合處性質改變，這種現象也在人類中發現。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 5.2 資訊移至 11 章節處</p>
	<p>12. 臨床試驗資料</p> <p>成人上肢痲痺</p> <p>一項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗，對 Dysport 治療上肢痲痺的療效和安全性進行評估，該試驗包括 238 名(159 名使用 Dysport，以及 79 名使用安慰劑)中風後至少 6 個月(90%)或創傷性腦損傷後(10%)而上肢痲痺的病人。主目標的肌肉群(PTMG)是外部手指屈肌(56%)，其次是肘部(28%)和腕屈肌(16%)。主要療效變數是以修正版艾許沃斯氏量表(MAS)測量第 4 週時的 PTMG 肌肉張力，此為從 0 (肌肉張力沒有增加)到 4 分(在屈曲或伸直時的僵直部分受到影響)的 5 點評量表，以及第一個次要試驗指標是對治療反應的醫師整體性評估(PGA) (是從-4 [顯著惡化]，經由 0 [無變化]，到+4 分[明顯好轉]的 9 點評量表)。在第 4 週和第 12 週時達到的主要結果如下：</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表新增該章節，將原 5.1 章節內的臨床試驗資訊移至此處</p>

16

	第 4 週			第 12 週		
	安慰劑 (N=79)	Dysport (500U) (N=80)	Dysport (1000U) (N=79)	安慰劑 (N=79)	Dysport (500U) (N=80)	Dysport (1000U) (N=79)
MAS 的 PTMG 肌肉張力，自基期開始的最小平方(LS)平均值變化	-0.3	-1.2**	-1.4**	-0.1 n=75	-0.7* n=76	-0.8** n=76
對治療反應的 PGA LS 平均值	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=76
MAS 的腕屈肌肌肉張力，自基期開始的 LS 平均值變化	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
MAS 的指屈肌肌肉張力，自基期開始的 LS 平均值變化	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70

17

MAS 的肘屈肌肌肉張力，自基期開始的 LS 平均值變化	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46												
MAS 的肩伸肌肌肉張力，自基期開始的平均值變化(1)	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 n=6												
<p>*p 值 < 0.05；**p 值 < 0.0001；LS = 最小平方</p> <p>(1) 由於治療肩部肌肉病人的數據有限，導致該族群在治療組和安慰劑組的比例較低，所以未進行統計檢定。</p> <p>失能評估量表[DAS]的治療主要目標(PTT)是用於研究治療對功能障礙(被動功能)的影響。雖然 Dysport 組在第 4 週時自基期開始的平均變化有所改善，但與安慰劑組相比，並沒有達到統計學上的顯著性，PTT 中 DAS 分數有反應者(至少達到一個等級改善的受試者)的比例在劑量為 1000U 時明顯較高，如下所示。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療組</th> <th>第 4 週的反應者%</th> <th>第 12 週的反應者%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dysport 500U</td> <td>50.0 n=80 p = 0.13</td> <td>41.3 n=76 p = 0.11</td> </tr> <tr> <td>Dysport 1000U</td> <td>62.0 n=78 p = 0.0018</td> <td>55.7 n=76 p = 0.0004</td> </tr> <tr> <td>安慰劑</td> <td>39.2 n=79</td> <td>32.9 n=75</td> </tr> </tbody> </table>							治療組	第 4 週的反應者%	第 12 週的反應者%	Dysport 500U	50.0 n=80 p = 0.13	41.3 n=76 p = 0.11	Dysport 1000U	62.0 n=78 p = 0.0018	55.7 n=76 p = 0.0004	安慰劑	39.2 n=79	32.9 n=75
治療組	第 4 週的反應者%	第 12 週的反應者%																
Dysport 500U	50.0 n=80 p = 0.13	41.3 n=76 p = 0.11																
Dysport 1000U	62.0 n=78 p = 0.0018	55.7 n=76 p = 0.0004																
安慰劑	39.2 n=79	32.9 n=75																



	<p>*DAS 包括的範圍為個人衛生、肢體轉位、穿脫衣物和疼痛。</p> <p>此外，以塔爾迪厄氏量表(Tardieu Scale)評估痙攣狀況(等級和角度)，也觀察到手指、手腕或手肘的主動性可動範圍，以及受試者應用副木的易用性方面，在統計學上有顯著的改善，尤其是在劑量為1000U時。然而，依修正版芙蘭切活動量表(Modified Frenchay Score)、和生活品質量表EQ-5D或SF-36問卷評估，在活動功能方面並未顯示治療的效果。</p> <p>成人下肢痙攣</p> <p>一項隨機多中心雙盲對照樞紐試驗評估Dysport治療下肢痙攣的療效與安全性，該試驗納入385位中風後至少6個月的病人與腦傷病人(255位使用Dysport，130位使用安慰劑)伴隨下肢痙攣的問題(大部份受試者影響到踝關節)。以兩種劑量的Dysport來評估療效：受試者分別使用Dysport 1000U(125位)、Dysport 1500U(128位)及安慰劑(128位)。主要針對的肌肉群為腓腸肌-比目魚肌肌群(gastrocnemius-soleus complex: GSC)。主要療效指標為在第四週以修正版艾許沃氏量表(MAS)評估踝關節(膝蓋伸直)的分數。</p> <p>根據臨床症狀，Dysport分別施打於腓腸肌-比目魚肌肌群，以及至少另外一處遠端或近端下肢肌肉。</p> <p>在評估主要療效指標時，以修正版艾許沃氏量表(MAS)評估膝蓋伸直時的踝部(包括所有足底屈肌)，Dysport 1500U組可見統計上的顯著改善。</p> <p>成人下肢痙攣於第4週分別以MAS評估主要療效指標變化及第一次要療效指標的醫師整體評估(PGA)結果如下：</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>MAS 自基期開始的LS平均值變化</th> <th>Dysport 1000 Units (125位)</th> <th>Dysport 1500 Units (128位)</th> <th>安慰劑 (128位)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第4週</td> <td>-0.6</td> <td>-0.8*</td> <td>-0.5</td> </tr> </tbody> </table>	MAS 自基期開始的LS平均值變化	Dysport 1000 Units (125位)	Dysport 1500 Units (128位)	安慰劑 (128位)	第4週	-0.6	-0.8*	-0.5
MAS 自基期開始的LS平均值變化	Dysport 1000 Units (125位)	Dysport 1500 Units (128位)	安慰劑 (128位)						
第4週	-0.6	-0.8*	-0.5						

19

	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>醫師整體評估 LS平均值</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第4週</td> <td>0.9</td> <td>0.9</td> <td>0.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0.05</p> <p>其他療效指標如，疼痛減少、使用行走輔具、生活品質評量並未顯示統計上的顯著改善。</p> <p>本研究完成時，345位病人進入一項開放式延伸研究，依據臨床需求再次以Dysport 1000U或1500U治療。</p> <p>這項長期追蹤研究證實，重覆注射對於痙攣相關的成果指標具有延長的治療效果。</p> <p>以Dysport進行雙盲試驗治療下肢4週後，可見重覆治療能持續改善療效指標(修正版艾許沃氏量表MAS、醫師整體性評估PGA與塔爾迪厄氏量表TS)。</p> <p>眼瞼痙攣</p> <p>一臨床試驗研究三種Dysport劑量治療眼瞼痙攣一週期，比較治療組及對照組的正常活動比例值(Percentage of Normal Activity (PNA))(得自於眼瞼痙攣失能量表[Blepharospasm Disability Scale])的中位數變化來評估療效。試驗顯示隨著Dysport劑量增加，對眼瞼痙攣會產生與劑量相關的改善，所有治療組療效皆優於對照組。</p> <p>治療組及對照組的正常活動比例值(PNA value)自基準期的中位數變化的差異如下：</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>評估時期</th> <th>Dysport 40 Units (N=30)</th> <th>Dysport 80 Units (N=31)</th> <th>Dysport 120 Units (N=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第4週</td> <td>31.2 %</td> <td>41.3 %</td> <td>48.5 %</td> </tr> <tr> <td>第8週</td> <td>36.0 %</td> <td>48.3 %</td> <td>55.0 %</td> </tr> <tr> <td>第12週</td> <td>36.0 %</td> <td>36.3 %</td> <td>50.0 %</td> </tr> <tr> <td>第16週</td> <td>10.5 % [a]</td> <td>24.2 %</td> <td>31.3 %</td> </tr> </tbody> </table>	醫師整體評估 LS平均值				第4週	0.9	0.9	0.7	評估時期	Dysport 40 Units (N=30)	Dysport 80 Units (N=31)	Dysport 120 Units (N=31)	第4週	31.2 %	41.3 %	48.5 %	第8週	36.0 %	48.3 %	55.0 %	第12週	36.0 %	36.3 %	50.0 %	第16週	10.5 % [a]	24.2 %	31.3 %
醫師整體評估 LS平均值																													
第4週	0.9	0.9	0.7																										
評估時期	Dysport 40 Units (N=30)	Dysport 80 Units (N=31)	Dysport 120 Units (N=31)																										
第4週	31.2 %	41.3 %	48.5 %																										
第8週	36.0 %	48.3 %	55.0 %																										
第12週	36.0 %	36.3 %	50.0 %																										
第16週	10.5 % [a]	24.2 %	31.3 %																										

20

	<p>[a] p value>0.001 Dysport 40單位、80單位及120單位治療組於第4、8、及12週時正常活動比例值(PNA value)相較於基準期的中位數變化在統計學上顯著性高於對照組。</p> <p>與對照組比較，發現使用Dysport 80單位及120單位的治療組在第16週的療效有統計上顯著性差異，顯現使用80單位及120單位的劑量可維持較長久的療效。</p> <p>在Dysport治療組有較高的治療後出現治療相關不良事件(TEAEs)的發生率，尤其是眼瞼下垂，且劑量越高其發生率越高。請參考下表：</p> <table border="1" data-bbox="735 416 1273 703"> <thead> <tr> <th></th> <th>統計</th> <th>對照組 (N=26)</th> <th>Dysport 40 U (N=31)</th> <th>Dysport 80 U (N=31)</th> <th>Dysport 120 U (N=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療後出現治療相關不良事件的病人</td> <td>n (%)</td> <td>3 (12)</td> <td>19 (61)</td> <td>23 (74)</td> <td>26 (84)</td> </tr> <tr> <td>治療後出現治療相關眼部不良事件的病人</td> <td>n (%)</td> <td>3 (12)</td> <td>16 (52)</td> <td>23 (74)</td> <td>26 (84)</td> </tr> </tbody> </table> <p>兩歲以上小兒腦性麻痺病人之局部痙攣</p> <p>兩歲以上且可行走的腦性麻痺兒童病人因局部性痙攣出現動態性踝關節蹠屈</p> <p>一項雙盲對照多中心試驗(Y-55-52120-141號研究)收納因痙攣導致動態踝關節蹠屈的腦性麻痺兒童病人。受試者納入標準為修正版艾許沃斯氏量表(MAS)2級(含)以上、未曾接受肉毒桿菌毒素或曾接受肉毒桿菌毒素治療的病人，共收納235位病人。受試者在研究中接受以下治療：Dysport 10 U/公斤/腿、Dysport 15 U/公</p>		統計	對照組 (N=26)	Dysport 40 U (N=31)	Dysport 80 U (N=31)	Dysport 120 U (N=31)	治療後出現治療相關不良事件的病人	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)	治療後出現治療相關眼部不良事件的病人	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)	
	統計	對照組 (N=26)	Dysport 40 U (N=31)	Dysport 80 U (N=31)	Dysport 120 U (N=31)															
治療後出現治療相關不良事件的病人	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)															
治療後出現治療相關眼部不良事件的病人	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)															

	<p>斤/腿或安慰劑。其中有41%的病人接受雙側治療，所以這些病人的Dysport總劑量為20 U/公斤或30 U/公斤。該試驗主要療效指標為在第四週以修正版艾許沃斯氏量表(MAS)評估踝部足底屈肌相較於基準期的平均變化，次要療效指標則為第四週的醫師整體性評估(PGA)分數與目標達成量尺(GAS)分數。病人會接受至少12週的治療後追蹤，最長可達28週。完成本研究時，病人可進入一項開放式延伸研究(Y-55-52120-147號研究)。</p> <p>第四週與第十二週的修正版艾許沃斯氏量表(MAS)分數相較於基期的變化，以及第四週與第十二週的醫師整體性評估(PGA)與目標達成量尺(GAS)分數(意圖治療群體)</p> <table border="1" data-bbox="735 1491 1273 2078"> <thead> <tr> <th rowspan="2">指標</th> <th rowspan="2">安慰劑 (77位)</th> <th colspan="2">Dysport</th> </tr> <tr> <th>10 U/kg/腿 (79位)</th> <th>15 U/kg/腿 (79位)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">以MAS評估踝部足底肌肉，相較於基期的最小平方平均值變化</td> <td>第四週</td> <td>-0.5</td> <td>-0.9 **</td> <td>-1.0 ***</td> </tr> <tr> <td>第十二週</td> <td>-0.5</td> <td>-0.8 *</td> <td>-1.0 ***</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PGA治療反應的最小平方平均值分數</td> <td>第四週</td> <td>0.7</td> <td>1.5 ***</td> <td>1.5 ***</td> </tr> <tr> <td>第十二週</td> <td>0.4</td> <td>0.8 *</td> <td>1.0 **</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">GAS的最小平方平均值 [a]</td> <td>第四週</td> <td>46.2</td> <td>51.5 ***</td> <td>50.9 **</td> </tr> <tr> <td>第十二週</td> <td>45.9</td> <td>52.5 ***</td> <td>50.5 *</td> </tr> </tbody> </table> <p>與對照組比較：*p≤0.05；**p≤0.003；***p≤0.0006；LS</p>	指標	安慰劑 (77位)	Dysport		10 U/kg/腿 (79位)	15 U/kg/腿 (79位)	以MAS評估踝部足底肌肉，相較於基期的最小平方平均值變化	第四週	-0.5	-0.9 **	-1.0 ***	第十二週	-0.5	-0.8 *	-1.0 ***	PGA治療反應的最小平方平均值分數	第四週	0.7	1.5 ***	1.5 ***	第十二週	0.4	0.8 *	1.0 **	GAS的最小平方平均值 [a]	第四週	46.2	51.5 ***	50.9 **	第十二週	45.9	52.5 ***	50.5 *	
指標	安慰劑 (77位)			Dysport																															
		10 U/kg/腿 (79位)	15 U/kg/腿 (79位)																																
以MAS評估踝部足底肌肉，相較於基期的最小平方平均值變化	第四週	-0.5	-0.9 **	-1.0 ***																															
	第十二週	-0.5	-0.8 *	-1.0 ***																															
PGA治療反應的最小平方平均值分數	第四週	0.7	1.5 ***	1.5 ***																															
	第十二週	0.4	0.8 *	1.0 **																															
GAS的最小平方平均值 [a]	第四週	46.2	51.5 ***	50.9 **																															
	第十二週	45.9	52.5 ***	50.5 *																															



	<p>為最小平方</p> <p>[a]試驗開始前，從一張含12項類別的清單選擇目標，以目標達成量尺(GAS)評估進展。5項最常選擇的目標為改善行走模式(70.2%)、改善平衡(32.3%)、減少跌倒頻率(31.1%)、減少絆倒頻率(19.6%)、改善耐力(17.0%)。</p> <p>本研究完成時，216位病人進入一項開放式延伸研究(Y55-52120-147)，他們可根據臨床需求再次接受治療。遠端肌肉(腓腸肌、比目魚肌與脛後肌)及近端肌肉(腿後肌群與體內收肌群)都可注射針劑，包括多層次注射。經過長達1年的重覆療程，以修正版艾許沃氏量表(MAS)、醫師整體性評估(PGA)及目標達成量尺(GAS)評估療效。</p> <p>兩歲(含)以上小兒腦性麻痺病人之上肢局部痙攣</p> <p>Dysport用於治療兒童上肢痙攣的療效和安全性已經在一項隨機、多中心、雙盲、對照試驗中進行評估，針對選擇性試驗上肢給予8 U/公斤及16 U/公斤劑量與低劑量2 U/公斤對照組作比較。本試驗共納入210名不曾或曾經接受肉毒桿菌毒素治療，因腦性麻痺導致上肢痙攣的病人(其主要目標肌肉群[PTMG]之修正版艾許沃氏量表[MAS]分數≥2分)，將其隨機分組並給予治療。</p> <p>依據疾病的表現將Dysport總劑量以肌肉注射方式注射至上肢患部肌肉，包括肘屈肌、腕屈肌及其他上肢肌肉之主要目標肌肉群(PTMG)。每個注射部位的注射量不可超過0.5毫升。然而，每條肌肉可以有一個以上的注射部位。</p> <p>可使用電刺激(ES)及/或超音波協助肌肉定位以進行注射。</p>	
--	---	--

	<p>經過初始治療後，Dysport可使用預定劑量8 U/公斤或16 U/公斤(雖然試驗主持人有可能增加或降低劑量，但不得超過16 U/公斤)再給予至多3次治療。最短的重複治療間隔為16週。在第2、3、4個治療週期對試驗上肢進行注射時，也可以同時對下肢和非試驗上肢進行注射。受試者的追蹤期間為納入試驗後最少1年，最長為1年9個月。</p> <p>主要療效指標為主要目標肌肉群(PTMG)的修正版艾許沃氏量表(MAS)在第6週時相對於基期的平均值變化。次要療效指標為第6週的醫師整體性評估(PGA)分數平均值及目標達成量尺(GAS)分數平均值。</p> <p>第六週與第十六週的修正版艾許沃氏量表(MAS)分數相較於基期的變化(修正後意圖治療群體)</p> <table border="1" data-bbox="762 1594 1305 2058"> <thead> <tr> <th></th> <th>對照組</th> <th>試驗組</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Dysport 2 U/公斤 (N=69)</td> <td>Dysport 8 U/公斤 (N=69)</td> </tr> <tr> <td>基期</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均值(標準差)</td> <td>3.1 (0.3)</td> <td>3.1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>第6週</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PTMGb的MAS分數相較於基期的LSa平均值變化</td> <td>-1.6</td> <td>-2.0</td> </tr> <tr> <td>相較於控制組的LSa平均值差</td> <td></td> <td>-0.4</td> </tr> <tr> <td>p-值c</td> <td></td> <td>0.0118d</td> </tr> <tr> <td>第16週</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		對照組	試驗組		Dysport 2 U/公斤 (N=69)	Dysport 8 U/公斤 (N=69)	基期			平均值(標準差)	3.1 (0.3)	3.1 (0.3)	第6週			PTMGb的MAS分數相較於基期的LSa平均值變化	-1.6	-2.0	相較於控制組的LSa平均值差		-0.4	p-值c		0.0118d	第16週			
	對照組	試驗組																											
	Dysport 2 U/公斤 (N=69)	Dysport 8 U/公斤 (N=69)																											
基期																													
平均值(標準差)	3.1 (0.3)	3.1 (0.3)																											
第6週																													
PTMGb的MAS分數相較於基期的LSa平均值變化	-1.6	-2.0																											
相較於控制組的LSa平均值差		-0.4																											
p-值c		0.0118d																											
第16週																													

PTMGb的MAS分數 相較於基期的LSa 平均值變化	-0.9	-1.2	-1.5																											
相較於控制組的LSa 平均值差		-0.3d	-0.6d																											
<p>a LS=最小平方</p> <p>b PTMG：主要目標肌肉群</p> <p>c p-值是依據等級共變數分析 (ranked ANCOVA)，以治療、基期分數、基期年齡差距、試驗前肉毒桿菌治療狀態與試驗中心作為解釋變數，針對 MAS 分數相對基期變化而得。</p> <p>d p<0.05：相較於 2 U/kg 劑量組</p> <p>第六週與第十六週的醫師整體性評估 (PGA) (修正後意圖治療群體)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>對照組</th> <th>試驗組</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Dysport 2 U/公斤 (N=68)</td> <td>Dysport 8 U/公斤 (N=69)</td> </tr> <tr> <td>第 6 週</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>分數平均值 (標準差)</td> <td>1.7 (0.9)</td> <td>2.0 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>PGA 分數的 LSa 平均值</td> <td></td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>相較於控制組的 LSa 平均值差</td> <td></td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>p-值 b</td> <td></td> <td>0.2043</td> </tr> <tr> <td>第 16 週</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>分數平均值 (標準差)</td> <td>1.7 (1.0)</td> <td>1.6 (1.1)</td> </tr> </tbody> </table>					對照組	試驗組		Dysport 2 U/公斤 (N=68)	Dysport 8 U/公斤 (N=69)	第 6 週			分數平均值 (標準差)	1.7 (0.9)	2.0 (0.9)	PGA 分數的 LSa 平均值		2.0	相較於控制組的 LSa 平均值差		0.2	p-值 b		0.2043	第 16 週			分數平均值 (標準差)	1.7 (1.0)	1.6 (1.1)
	對照組	試驗組																												
	Dysport 2 U/公斤 (N=68)	Dysport 8 U/公斤 (N=69)																												
第 6 週																														
分數平均值 (標準差)	1.7 (0.9)	2.0 (0.9)																												
PGA 分數的 LSa 平均值		2.0																												
相較於控制組的 LSa 平均值差		0.2																												
p-值 b		0.2043																												
第 16 週																														
分數平均值 (標準差)	1.7 (1.0)	1.6 (1.1)																												

25

PGA 分數的 LSa 平均值	1.8	1.7	1.9
相較於控制組的 LSa 平均值差		-0.1	0.1
p-值 b		0.7001	0.4041
<p>a LS=最小平方</p> <p>b p-值是依據等級共變數分析 (ranked ANCOVA)，以治療、基期分數、基期年齡差距、試驗前肉毒桿菌治療狀態與試驗中心作為解釋變數，針對 PGA 分數相對基期變化而得。</p> <p>大多數接受Dysport治療的受試者於第28週之前會重覆接受治療 (Dysport 8 U/公斤組有62.3%及Dysport 16 U/公斤組有61.4%)，雖然這兩組治療組至第34週不須重覆接受治療的受試者比例皆超過24%。</p> <p>在給予重覆治療後，Dysport 8 U/公斤組及Dysport 16 U/公斤組在治療週期內通常都能維持療效。</p> <p>中度至重度皺眉紋及魚尾紋</p> <p>在Dysport的臨床發展過程中，已於不同臨床試驗中納入超過4500名中度至重度皺眉紋及魚尾紋病人且大約有3800名病人接受Dysport治療。</p> <p>皺眉紋</p> <p>在臨床研究中，2032位具有中度到重度皺眉紋的病人以50U的Dysport建議劑量進行治療。其中有305位病人在兩個第三期雙盲對照樞紐試驗中 (Y-97-52120-718號及Y-97-52120-719號研究) 以50U治療，有1200位病人在一項長期開放式第三期研究中 (Y-97-52120-720號研究) 以50U重覆治療。其餘病人則在支持性劑量範</p>			



26

	<p>圖的試驗中接受治療。</p> <p>臨床研究中療效評估指標為病人用力皺眉時以4分評估指標（無、輕微、中度、重度）評估皺眉紋，有治療反應的定義為基礎期為中至重度的病人在治療後皺眉紋評估為無或輕微。反應開始的時間中位數為治療後2-3天，而最大效果則在第30天出現。在這兩個第三期對照組試驗中，Dysport針劑顯著減輕皺眉紋。</p> <p>研究人員在注射後第三十天的評估結果顯示，在兩個雙盲對照組試驗中（Y-97-52120-718及Y-97-52120-719）有90%的病人（273/305）對治療有反應（用力皺眉時沒有皺眉紋或只有輕微皺眉紋），而對照組病人只有3%有反應（4/153）。在Y-97-52120-718號研究中注射後五個月的評估結果顯示，以Dysport治療的病人在17%（32/190）仍對治療有反應，而同研究的對照組病人只有1%有反應（1/92）。病人在注射後第三十天以用力皺眉來自我評估療效，結果顯示在兩個雙盲對照組試驗中Dysport治療組有82%的反應率（251/305），安慰劑對照組則有6%的反應率（9/153）。根據研究人員在病人用力皺眉時的評估結果，在第三期對照組試驗Y-97-52120-719中出現改善2分的病人比例是77%（79/103）。</p> <p>在兩個雙盲對照組試驗中，接受治療前，休息時就有中度或重度皺眉紋的病人有177位。負責該族群的研究人員在治療後三十天進行評估，結果顯示以Dysport治療的病人有71%對治療有反應（125/177），而對照組病人只有10%對治療有反應（8/78）。</p> <p>重覆劑量的長期開放式研究(Y-97-52120-720)顯示，在重覆劑量週期中，反應開始時間的中位數一直維持在3天。研究人員在第30天要求病人用力皺眉以評估治療反應，發現在重覆治療週期中仍能維持反應率（在5個週期內，反應率範圍是80-91%）。研究人員比較休息時的反應率後發現，接受Dysport治療的病人於治療後三十天的反應率在重覆劑量週期是56%，在單一劑量研究是</p>	
--	---	--

27

	<p>74%，兩者結果相似。</p> <p>魚尾紋</p> <p>在雙盲臨床試驗中，308位大笑時有中度至重度魚尾紋的病人接受每個30 U的Dysport建議劑量治療。這些病人中有252位在一項第三期、雙盲、安慰劑對照試驗中接受治療，及56位在一項第二期、雙盲、劑量範圍試驗中接受治療。</p> <p>第三期試驗中，主要療效指標為治療後第4週有治療反應的病人比例，評估方式為病人大笑時以4分評估指標(無、輕度、中度、重度)評估魚尾紋，有治療反應的定義為基礎期為中至重度的病人在治療後魚尾紋評估為無或輕度。研究結果顯示在注射後4週，由試驗主持人評估有47.2% (119/252)病人對治療有反應(大笑時沒有魚尾紋或只有輕度魚尾紋)，相對於安慰劑組有反應的比例為7.2% (6/83)。Dysport注射相較於安慰劑在第4、8、12週時(由試驗主持人持評估大笑時的狀況)能顯著減少魚尾紋的嚴重度(p≤0.001)。由受試者評估對魚尾紋外觀的滿意度，結果顯示在第4、8、12及16週時，Dysport組和安慰劑組在統計上有顯著差異(p≤0.010)，Dysport組明顯優於安慰劑組。</p> <table border="1" data-bbox="774 1787 1299 2101"> <thead> <tr> <th rowspan="2">反應者</th> <th colspan="2">試驗主持人評估</th> </tr> <tr> <th>Dysport 30U</th> <th>安慰劑</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第4週</td> <td>119 (47.2%)</td> <td>6 (7.2%)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td colspan="2">p<0.001</td> </tr> <tr> <td>第8週</td> <td>95 (37.7%)</td> <td>4 (4.8%)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td colspan="2">p<0.001</td> </tr> <tr> <td>第12週</td> <td>29 (11.5%)</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> </tbody> </table>	反應者	試驗主持人評估		Dysport 30U	安慰劑	第4週	119 (47.2%)	6 (7.2%)	p-value	p<0.001		第8週	95 (37.7%)	4 (4.8%)	p-value	p<0.001		第12週	29 (11.5%)	0 (0.0%)	
反應者	試驗主持人評估																					
	Dysport 30U	安慰劑																				
第4週	119 (47.2%)	6 (7.2%)																				
p-value	p<0.001																					
第8週	95 (37.7%)	4 (4.8%)																				
p-value	p<0.001																					
第12週	29 (11.5%)	0 (0.0%)																				

28

p-value	p=0.001	
第16週	4* (1.6%)	0* (0.0%)
p-value	p=0.249	

*受試者如果在第12週離開試驗，受試者將在第16週歸為無反應者

總共有315名受試者進入第三期試驗的開放性延伸期，他們同時治療魚尾紋及皺眉紋。

病人在第三期試驗的雙盲期及開放治療期接受Dysport治療魚尾紋的次數中位數為3次。魚尾紋治療的注射間隔時間中位數為85-108天，這大多為按照試驗計畫書的設計而定。其結果顯示，重複治療的療效可維持長達1年。依據病人在第4、16及52週的滿意程度顯示，Dysport首次治療後，252名病人中有165名(65.5%)對於魚尾紋(LCL)的外觀感到非常滿意或滿意。

第16週時，意即試驗A部分中隨機分配至Dysport治療組的病人接受Dysport第2次治療或隨機分配至安慰劑組的病人接受第1次治療之後4週，對於治療感到非常滿意或滿意的受試者比例為233/262 (89.0%)。第52週時，意即受試者可能接受至多5個Dysport療程且最後一個療程在第48週，對治療感到非常滿意/滿意的受試者比例為255/288 (84.7%)。

接受Dysport重複治療一年後，並無病人被檢測出毒素中和抗體陽性。

腋下多汗症

一項多中心隨機雙盲臨床試驗評估Dysport治療腋下多汗症的療效與安全性，該試驗收納152位患有腋下多汗症的成年病人，這些病人的症狀已持續超過一年，且無法以標準治療改善症狀。病人的一側腋下注射200U Dysport，另一側注射安慰劑。兩週後，原本注射安慰劑的腋下注射100U Dysport。

主要療效指標為Dysport治療兩週後，利用重量分析法檢測汗液產量，單位為毫克/分鐘，以汗液產量的比例變化函數評估自基礎值開始的療效。結果如下所示：

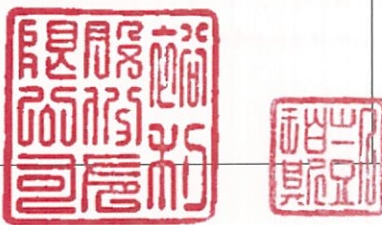
汗液產量的比例變化函數	Dysport 200U (152位)	Dysport 100U (151位)	安慰劑 (152位)
注射後2週			
平均減少程度 (標準差)	-0.814 (0.239) *#	-0.769 (0.257)	-0.051 (0.546)
減少百分率	81.4	76.9	5.1
減少程度中位數 [範圍]	-0.900 [-1.000; 0.545]	-0.845 [-1.000; 0.835]	-0.110 [-0.917; 3.079]

PCF為比例變化函數；SD為標準差；U為國際單位；vs為對照

*配對t檢定Dysport 200U對照安慰劑：p < 0.0001

#配對t檢定Dysport 200U對照肉毒桿菌100U：p = 0.0416

在同研究中，絕對汗液產量是次要指標：以200U Dysport治療時，注射兩週後的平均絕對汗液產量±標準差從165 ± 112毫克/分鐘降至24 ± 27毫克/分鐘，且86.2%的病人達到低於50毫克/分鐘的絕對流汗速率。以100U治療時，注射兩週後的平均絕對汗液產量



	<p>從143 ± 111毫克/分鐘降至31 ± 48毫克/分鐘，且83.4%的病人達到低於50毫克/分鐘的絕對流汗速率。以安慰劑治療時，注射兩週後的平均絕對汗液產量從173 ± 131毫克/分鐘降至143 ± 111毫克/分鐘，且3.9%的病人達到低於50毫克/分鐘的絕對流汗速率。</p> <p>在一項追蹤性開放式研究中進行的後續注射出現相似的減少流汗效果，不過有些證據顯示，在後續治療週期中，療效可能會維持較久。</p>	
<p>6. 藥品特性</p> <p>6.1 賦形劑</p> <p>人類白蛋白</p> <p>乳糖</p>	<p>6. 製劑特性</p> <p>6.1 賦形劑</p> <p>人類白蛋白</p> <p>乳糖</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表，將原 6.1 資訊移至 1.2 章節處</p>
<p>6.2 不相容性</p> <p>因為缺乏相容性試驗，本品不可與其他藥物混合使用。</p>	<p>6.2 不相容性</p> <p>因為缺乏相容性試驗，本品不可與其他藥物混合使用。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式表刪除該段落，將相關資訊移至 3.2 調製方式處</p>
	<p>13. 包裝及儲存</p> <p>13.1 包裝</p> <p>3 毫升容量的第 1 類玻璃小瓶，13mm 冷凍乾燥的 bromobutyl 蓋子密封，並用 13mm 中空鋁金屬密封。</p>	<p>依 TFDA 公告之處方藥仿單格式，更新編號及排序資訊</p>

31

<p>6.3 架儲期</p> <p>原包裝成品勿超過盒上標示之有效期限。</p> <p>配製後溶液：</p> <p>在無菌狀態與控制下調配，配製後的 Dysport 於 2-8°C 下可儲存 24 個小時。因為本品並不含抗菌劑，因此從微生物學的觀點看來，建議本品在配製後應立刻使用。</p>	<p>6.3 架儲期-13.2 效期</p> <p>原包裝成品勿超過盒上標示之有效期限。</p> <p>配製後溶液：</p> <p>在無菌狀態與控制下調配，配製後的 Dysport 於 2-8°C 下可儲存 24 個小時。因為本品並不含抗菌劑，因此從微生物學的觀點看來，建議本品在配製後應立刻使用。</p>	
<p>6.4 儲存的特殊注意事項</p> <p>未開封包裝內產品須在 2-8°C 下保存，Dysport 需冷藏在使用醫院的冷藏庫中，並且不得給予病人自行保存。</p> <p>配製後的 Dysport 可於冷藏中 (2-8°C 下) 24 小時內使用。</p> <p>Dysport 不可冷凍。</p>	<p>6.4 儲存的特殊注意事項-13.3 儲存條件</p> <p>未開封包裝內產品須在 2-8°C 下保存，Dysport 需冷藏在使用醫院的冷藏庫中，並且不得給予病人自行保存。</p> <p>配製後的 Dysport 可於冷藏中 (2-8°C 下) 24 小時內使用。</p> <p>Dysport 不可冷凍。</p>	
	<p>13.4 儲存注意事項</p> <p>配製後的 Dysport 可於冷藏中 (2-8°C 下) 24 小時內使用。</p> <p>Dysport 不可冷凍。</p>	
<p>6.5 容器材質和內容物</p> <p>3 毫升容量的第 1 類玻璃小瓶，13mm 冷凍乾燥的 bromobutyl 蓋子密封，並用 13mm 中空鋁金屬密封。</p> <p>內容物</p>	<p>6.5 容器材質和內容物</p> <p>3 毫升容量的第 1 類玻璃小瓶，13mm 冷凍乾燥的 bromobutyl 蓋子密封，並用 13mm 中空鋁金屬密封。</p> <p>內容物</p>	

32

白色凍晶粉末供配製後使用。	白色凍晶粉末供配製後使用。	
	15.其他 版本日期: UK SmPC 20210825	
<p>製造廠: Ipsen Biopharm Ltd, Ash Road, Wrexham Industrial Estate, Wrexham, LL13 9UF, UK</p> <p>藥商: 法商益普生股份有限公司台灣分公司 台北市信義區松仁路 89 號 13 樓(D 室)</p> <p>版本日期 2020 年 7 月 27 日(UK SmPC) (TFDA 核定本: 2021/09/15)</p>	<p>製造廠: Ipsen Biopharm Ltd, Ash Road, Wrexham Industrial Estate, Wrexham, LL13 9UF, UK</p> <p>藥商: 法商益普生股份有限公司台灣分公司 台北市信義區松仁路 89 號 13 樓(D 室)</p> <p>版本日期: 2020 年 7 月 27 日 (UK SmPC) (TFDA 核定本: 2021/09/15)</p>	更新仿單修改日期及依據原廠仿單版本資訊



Dysport®

Clostridium botulinum type A
toxin-haemagglutinin complex

儷緻®注射劑500U

Dysport, Powder for injection

衛署菌疫輸字第000870號
本藥限由醫師使用

儷緻®注射劑300U

Dysport, powder for solution for injection, 300U

衛署菌疫輸字第000934號
本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

活性成份

儷緻®注射劑 500U:

每小瓶含A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(*Clostridium botulinum* type A toxin-haemagglutinin complex) 500 Units*

儷緻®注射劑 300U:

每小瓶含A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(*Clostridium botulinum* type A toxin-haemagglutinin complex) 300 Units*

*: 一個單位 (Unit Ipsen) 定義為小白鼠腹腔注射中間致死量 (median lethal intraperitoneal dose)

1.2 賦形劑

人類白蛋白

乳糖

1.3 劑型

冰晶注射劑。

1.4 藥品外觀

白色冰晶粉末供配製後使用。

2. 適應症

成人上肢痙攣(包含成人中風後之手臂痙攣及創傷性腦損傷後之上肢痙攣)、成人下肢痙攣(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢痙攣)、眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜頭、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣及上肢痙攣、腋窩多汗症、皺眉紋及魚尾紋。

說明

Dysport用於以下局部痙攣的症狀性治療：

- 成人上肢痙攣(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之上肢痙攣)。
- 成人下肢痙攣(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢痙攣)。
- 兩歲以上可走動的小兒腦性麻痺病人，因痙攣而造成的動力馬蹄足的缺陷，僅限於有專業受訓人員的醫院使用。
- 兩歲以上的小兒腦性麻痺病人之上肢痙攣。

Dysport可用於以下的症狀性治療：

- 成人痙攣性斜頭。
- 成人眼瞼痙攣。
- 成人半邊顏面痙攣。
- 成人腋窩多汗症。

Dysport可暫時改善以下中度至重度的症狀：

- 皺眉紋。
- 魚尾紋。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

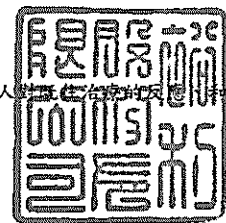
成人上肢痙攣(包含成人中風後之手臂痙攣及創傷性腦損傷後之上肢痙攣)

劑量學

初始和後續療程應依個案，根據其相關肌肉的大小、數量和位置、痙攣的嚴重程度、局部肌肉無力的狀況、病人對既往治療的反應等/或使用 Dysport 的不良事件史等，調整治療劑量。

臨床試驗中，單一療程將 500 U 和 1000 U 的劑量分散注射至下列特定肌肉：

在任何單一的注射部位，通常不應給予超過 1 mL。一個既定療程的總劑量不應超過 1000 U。



注射的肌肉	Dysport(U) 建議劑量
腕側屈腕肌(FCR)	100-200 U
尺側屈腕肌(FCU)	100-200 U
屈指深肌(FDP)	100-200 U
屈指淺肌(FDS)	100-200 U
屈拇長肌	100-200 U
外展拇肌	25-50 U
肱肌	200-400 U
肱腕肌	100-200 U
肱二頭肌(BB)	200-400 U
旋前圓肌	100-200 U
肱三頭肌(長頭)	150-300 U
胸大肌	150-300 U
肩胛下肌	150-300 U
闊背肌	150-300 U

雖然注射部位的實際位置可以藉由觸診決定，但建議利用注射導引技術，例如肌電圖、電刺激或超音波，以定位注射部位。

在注射後一週可預期有臨床上的改善，且可能持續長達 20 週。約每 12-16 週或為了維持反應可能需要重覆注射，但注射頻率不可多於每 12 週一次。再次注射時，須依肌肉痙攣的程度與型態，改變 Dysport 注射的劑量和肌肉注射部位。

成人下肢痙攣(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢痙攣)

劑量學

臨床試驗中，1000U 與 1500U 的劑量分別注射於特定肌肉。

初始療程與後續療程的確切劑量，應依據注射肌肉的大小與數量、痙攣的最嚴重程度進行個別調整，也應考量局部肌肉無力的狀況及病人對於先前治療的反應。但總劑量不應超過 1500U。

任何單一注射部位不應施打超過 1 毫升。

肌肉	Dysport 建議劑量(U)	每肌肉注射部位數
主要目標肌肉		
比目魚肌	330 - 500U	3
腓腸肌：		
內側頭	100 - 150U	1
外側頭	100 - 150U	1
遠端肌肉		
脛後肌	200 - 300U	2
屈趾長肌	130 - 200U	1 - 2
屈拇長肌	70 - 200U	1

再次注射時，肌肉痙攣的程度與模式可能會改變 Dysport 的劑量與需注射的肌肉。

雖然注射部位的確切位置可經由觸診決定，但建議使用肌電圖、電刺激或超音波等注射導引技術，有助於準確找到注射部位。

Dysport 治療為每 12-16 週重覆注射一次，需要時可延長注射間隔。依據臨床症狀復發的狀況來決定注射頻率，但注射後 12 週內不可再次注射。

上肢及下肢：

若在同療程期間需要治療上肢與下肢，注射於各肢體的 Dysport 劑量應根據相關劑量學與個人需求來調整，而且總劑量不可超過 1500 U。

年長病人 (≥65 歲)：在臨床經驗方面，並未發現年長和年輕成人病人間反應的差異。一般而言，由於年長病人的共存疾病和使用併用藥物的機會較多，應注意觀察年長病人對 Dysport 的耐受性。年長病人發生頻率較高之不良反應參見 8 節。

投藥方式

Dysport 用於成人上肢及下肢痙攣時，應以生理食鹽水 (0.9% w/v) 調配成每毫升含 Dysport 100U, 200U 或 500U 的溶液。

以肌肉注射方式分別注射於上述肌肉。

兩歲以上小兒腦性麻痺病人之局部痙攣

Dysport 每次療程的最高總劑量及再次接受治療前應間隔的最短時間

肢體	Dysport 每次療程的最高總劑量	再次治療前應間隔的最短時間
單側下肢	15 U/公斤 或 1000 U*	不得少於 12 週
雙側下肢	30 U/公斤 或 1000 U*	
單側上肢	16 U/公斤 或 640 U*	不得少於 16 週
雙側上肢	21 U/公斤 或 840 U*	
上肢和下肢	30 U/公斤 或 1000 U*	不得少於 12-16 週

*以較低劑量為準

請參閱以下治療適應症的完整劑量學和給藥方式。

兩歲以上兒童的小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣(局部痙攣導致動力性馬蹄畸形足)

劑量學

初始療程與後續療程的劑量應個別調整，依據標準為注射肌肉的大小、數量與位置，還有痙攣的嚴重程度、局部肌肉無力的狀況、病人對於先前治療的反應及/或使用肉毒桿菌毒素的不良事件史。開始治療時，應考慮給予較低的起始劑量。

每次療程中，單側下肢的Dysport總劑量最多不可超過15 U/公斤，雙側下肢則不可超過30 U/公斤。此外，每次療程的Dysport總劑量不可超過1000U，或不可超過30 U/公斤，以較低總劑量為準。注射的總劑量應分散施打於下肢受影響的痙攣肌肉。情況允許時，藥物應分散施打於任何單一肌肉的多處注射部位。

任何單一注射部位不應施打超過0.5毫升的Dysport。請見下表之建議劑量：

肌肉	每腿每肌肉之建議劑量範圍 (U/每公斤體重)	每肌肉注射部位數
腓腸肌	6 - 9U/公斤	最多4個注射點
比目魚肌	4 - 6U/公斤	最多2個注射點
總劑量	不超過5 - 15U/公斤/腿	

雖然注射部位的確切位置可經由觸診決定，但建議使用肌電圖、電刺激或超音波等注射導引技術來找到注射部位。

前次注射的效果消失時應再次以Dysport治療，但注射後12週內不可再次注射。在臨床試驗中，多數病人於16-22週後再次治療。再次注射時，肌肉痙攣的程度與模式可能會改變Dysport的劑量與需要注射的肌肉。

投藥方式

Dysport用於小兒腦性痙攣引起之肌肉痙攣時，應以生理食鹽水(0.9%)調配成每毫升含Dysport 500U的溶液。以肌肉注射法注射Dysport於小腿的肌肉。

兩歲以上小兒腦性痙攣病人之上肢局部痙攣

劑量學

初始療程與後續療程的劑量應個別調整，依據標準為注射肌肉的大小、數量與位置，還有痙攣的嚴重程度、局部肌肉無力的狀況、病人對於先前治療的反應及/或使用肉毒桿菌毒素的不良事件史。開始治療時，應考慮給予較低的起始劑量。

每次療程中，單側上肢的Dysport最高劑量不可超過16 U/公斤或640 U，以較低劑量為準。當注射雙側時，Dysport每次療程的最高劑量不可超過21 U/公斤或840 U，以較低劑量為準。

注射的總劑量應分散施打於上肢受影響的痙攣肌肉。任何單一注射部位不應施打超過0.5毫升的Dysport。請見下表之建議劑量：

依據兒童上肢痙攣的肌肉給予Dysport之注射劑量

肌肉	單一上肢每條肌肉的建議劑量範圍 (U/每公斤體重)	每肌肉的注射部位數
肱肌	3- 6 U/公斤	最多2個注射點
肱旋肌	1.5-3 U/公斤	1個注射點
肱二頭肌	3- 6 U/公斤	最多2個注射點
旋前圓肌	1- 2 U/公斤	1個注射點
旋前方肌	0.5- 1 U/公斤	1個注射點
橈側屈腕肌	2- 4 U/公斤	最多2個注射點
尺側屈腕肌	1.5- 3 U/公斤	1個注射點
屈指深肌	1- 2 U/公斤	1個注射點
屈指淺肌	1.5- 3 U/公斤	最多4個注射點
屈拇長肌	1- 2 U/公斤	1個注射點
屈拇短肌/拇對指肌	0.5- 1 U/公斤	1個注射點
內收拇肌	0.5- 1 U/公斤	1個注射點
胸大肌	2.5- 5 U/公斤	最多2個注射點
總劑量	單側上肢不可超過16 U/公斤或640 U* (且若為雙側上肢，則不可超過21 U/公斤或840 U*) 注意：上肢和下肢同時治療時，總劑量不可超過30 U/公斤或1000 U*	

*以較低劑量為準

雖然注射部位的確切位置可經由觸診決定，但建議使用肌電圖、電刺激或超音波等注射導引技術來找到注射部位。

前次注射的效果消失時應再次以Dysport治療，但注射後16週內不可再次注射。在臨床試驗中，多數病人於16-28週後再次治療。再次注射時，肌肉痙攣的程度與模式可能會改變Dysport的劑量與需要注射的肌肉。

投藥方式

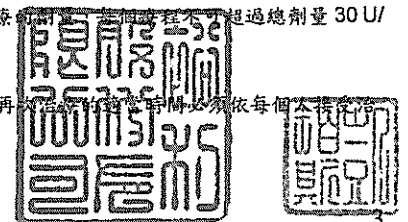
Dysport用於小兒腦性痙攣引起之上肢肌肉痙攣時，應以生理食鹽水(0.9% w/v)調配Dysport溶液且應依上述方式以肌肉注射給藥。

兩歲以上小兒腦性痙攣病人之上肢和下肢局部痙攣

劑量學

當兩歲以上的兒童合併治療上肢和下肢痙攣時，請參考上述個別適應症的「劑量學」章節。Dysport用於合併治療時，每次療程不可超過總劑量30 U/公斤或1000 U，以較低劑量為準。

前次注射的效果消失後可考慮再次接受上肢和下肢的合併治療，但不可在前次注射後的12-16週內再次注射。再次治療時，必須依每個病人治療後的進展狀況和反應而定。



投藥方式

當腦性麻痺兒童合併治療上肢和下肢痙攣時，請參考上述個別適應症的「投藥方式」章節。

痙攣性斜頸

劑量學

治療斜頸的建議劑量僅適用於體重正常且無頸肌肉質量低下現象的各年齡層的老年人；如果病人有明顯體重較輕或肌肉質量降低的老年人，則可能需要降低劑量較恰當。

治療痙攣性斜頸的初始建議劑量為每一病人500單位，劑量分散注射於2或3條最活躍的頸部肌肉。

在後續治療方面，可因臨床反應及副作用觀察而作劑量的調整，建議劑量為250-1000單位。高劑量的治療可能會伴隨著副作用的增加，特別是吞嚥困難。因此不建議超過1000單位以上之劑量的使用。

每16週或依需要應重覆注射以避免症狀的復發。投藥間隔不得少於12週。

對於旋轉性斜頸，則將500單位Dysport中的350單位施打在與頸/頭旋轉方向同側的頸夾肌(splenius capitis muscle)，並施以150單位於頸/頭旋轉方向反側的胸骨乳突肌上(sternomastoid muscle)。

側斜頸施以500單位：同側頸夾肌350單位以及同側胸骨乳突肌150單位，若伴隨肩膀上舉(根據肌肉肥大的外觀及肌電圖的結果)。則斜方肌(trapezoid muscle)和提肩胛肌(levator scapulae muscle)亦要用藥。若需要注射在3塊肌肉上，則將500單位分配注射如下：頸夾肌300單位，胸骨乳突肌100單位，第三塊肌則施以100單位。

後斜頸以500單位注射：各施以250單位到兩側的頸夾肌。雙側夾肌注射可能會增加頸肌無力的危險性。

所有其他種類的斜頸都要靠專科醫師的專業知識去診療及藉肌電圖(EMG)去判定與治療最活躍的肌肉。肌電圖(EMG)應用於所有複合式斜頸的診斷，以及非複合式斜頸給藥失敗的再評估，和深部肌肉的注射或是用於過胖難以觸及頸部肌肉的病人的診療輔助。

兒童：Dysport用於兒童痙攣性斜頸有效性與安全性尚未被證實。

投藥方式

Dysport用於治療痙攣性斜頸時，應以生理食鹽水(0.9%)調配成每毫升含Dysport 500U的溶液。痙攣性斜頸的治療，則如以上所敘，經肌肉注射來給藥。

眼瞼痙攣及半邊顏面痙攣

劑量學

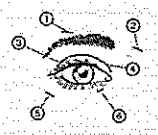
在一使用Dysport治療良性原發性眼瞼痙攣症(benign essential blepharospasm, BEB)的劑量範圍研究中，每眼各Dysport40單位的劑量時有顯著性療效。而當劑量為每眼各Dysport80或120單位時有持續較長久的效果。

然而，局部不良反應(尤其是眼瞼下垂)的發生率與劑量相關。治療眼瞼痙攣及半邊顏面痙攣的最大劑量是每眼總劑量不可超過120單位。

於每眼中側及外側分別各注射10單位(0.05毫升)於上下眼輪匝肌(orbicularis oculi muscles)，注射點請參考圖示一分別位於眼隔膜前及眼窩兩者交會處的上方(如圖示一之③及④)及下方(如圖示一之⑤及⑥)。

為減少眼下垂的風險，注射時應避開上提眼瞼肌(levator palpebrae superioris)。

圖示一



注射上眼瞼時，注射針需遠離上眼瞼中央以避開提肌(levator muscle)，注射部位如上圖所示。在注射後2-4天症狀應該就會緩解，在兩週內達到最大療效。

約每十二週或依需要再給藥以避免症狀復發。但投藥間隔不得少於十二個星期。

在後續的治療中，若每眼各40單位之初始治療未達預期效果，依前所述注射方法給藥，調升每眼劑量至：

每眼各60單位 [中側每注射點10單位(0.05毫升)、外側每注射點20單位(0.1毫升)] 或

每眼各80單位 [中側每注射點20單位(0.1毫升)、外側每注射點20單位(0.1毫升)] 。

注射於各眼上方與下方，注射方式如前文所述。若因額側肌肉痙攣造成影響視力，則可能需要額外注射於眉上(1與2)的額側肌肉部位。

如果是單側眼瞼痙攣的話，注射部位則必需只在病灶的眼睛。半邊顏面痙攣的病人應如同單側眼瞼痙攣療法作治療。其建議劑量可適用於各年齡層的成人，包含老年人。

兒童：使用Dysport於兒童的眼瞼痙攣與半邊顏面痙攣的有效性與安全性尚未被證實。

投藥方式

Dysport用於治療眼瞼痙攣及半邊顏面痙攣，應以生理食鹽水(0.9%w/v)調配成每毫升含200單位A型肉毒桿菌素的溶液。

分別於眼中側與眼外側皮下注射Dysport於眼隔膜前及眼窩兩者交會處的上下眼輪匝肌。

中度至重度皺眉紋及/或魚尾紋

劑量學

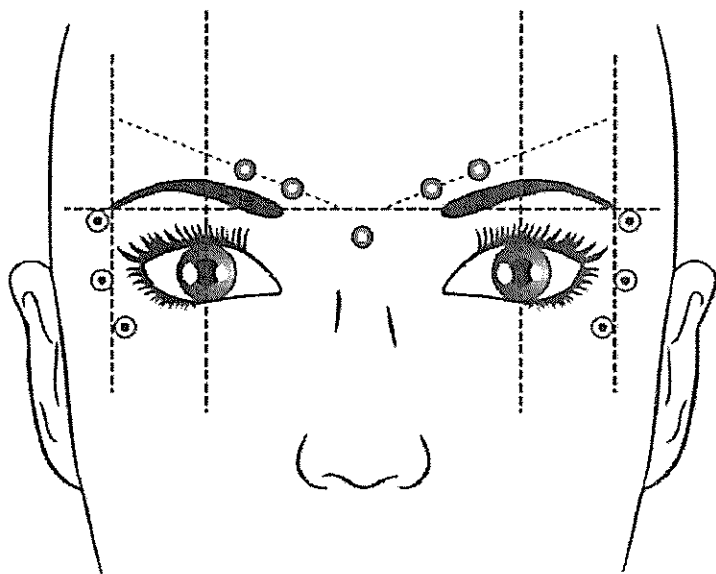
治療間隔取決於個別病人接受評估後的反應。

Dysport的治療間隔不應短於三個月。

請先卸妝並用局部抗菌劑清潔皮膚。

請使用29-30號無菌針頭，以正確的角度執行肌肉內注射。

請參考下圖關於皺眉紋及魚尾紋的建議注射點：



● 皺眉紋注射點
○ 魚尾紋注射點

皺眉紋：

建議劑量為將 Dysport 50 單位(0.25ml)分於 5 個注射部位(每部位約 10 單位(0.05ml))。肌肉內注射將 10 單位(0.05ml)分別注射於 5 部位：每個皺眉肌 2 個注射部位、1 個注射部位於靠近鼻額角之眉間肌，如圖所示。

藉由最極端皺眉時觀察及觸診可更容易地定位解剖結構標的。注射前，將拇指或食指固定置於上眼眶骨脊以預防外滲。

注射過程中應將針頭向上和向內指向。

為了避免眼瞼下垂併發症，必須避免注射接近上提眼瞼肌，尤其是當病人有較大的降眉肌(depressor supercillii)。皺眉肌注射位置必須在皺眉肌的中央位置，應高於上眼眶骨脊至少 1 公分。

治療間隔取決於評估後病人的個別反應。

治療間隔時間不應短於每三個月一次。

魚尾紋：

Dysport 之單側建議劑量為 30 單位 (兩側共 60 單位，0.30 毫升配製溶液)，應分別注射於 3 個部位，每個注射點以肌肉注射給予 10 單位 (0.05 毫升配製溶液)。

注射時，注射針應由側面 (20-30 度角) 插入皮膚且在非常表層的位置。所有的注射點都必須在眼輪匝肌的外側且必須遠離眼眶足夠距離 (大約 1-2 公分)，如上圖所示。

在大笑時進行觀察及觸診，以便更容易地定位解剖位置標的。應小心避免注射到額大肌/額小肌 (zygomaticus major/minor muscles)，以免造成嘴角側邊下垂 (lateral mouth drop) 及微笑不對稱。

一般資訊

在治療失敗或重覆注射後效果減弱的情況下，應採取替代療法。若在第一次療程後治療失敗，可考慮以下作法：

- 分析失敗原因，例如注射至不正確的肌肉、注射技術不適當、毒素中和抗體的形成；
- 重新評估以 Dysport 治療的相關性。

Dysport 重覆注射於皺眉紋的療效和安全已評估長達 24 個月及至多 8 個重覆治療週期，對於魚尾紋的評估則長達 12 個月及至多 5 個重覆治療週期。

兒童：不建議 18 歲以下之病人使用本品改善中度至重度皺眉紋或魚尾紋。

老年人：臨床試驗僅收錄 18—65 歲病人，目前未有 65 歲以上病人使用經驗。

投藥方式

Dysport 用於治療中度至重度皺眉紋或魚尾紋時，應以生理食鹽水(0.9%w/v)調配成每毫升含 Dysport 200 單位的溶液。Dysport 如上所述應以肌肉注射給藥。

腋窩多汗症

劑量學

初始建議劑量為每邊腋窩 100 單位。若未達預期效果，後續的注射可以增加劑量至每邊腋窩 200 單位。可先由碘-澱粉試驗(iodine-starch test)來決定注射部位。兩邊腋窩應先清潔及消毒，皮內注射於 10 個注射點，每點投與 10 單位；因此每邊腋窩各投與 100 單位。當病人汗水分泌又恢復原狀時，可再次接受注射，投藥間隔依個案而異但必須間隔 12 週以上。有證據顯示重覆注射有蓄積效果，因此須個別評估每一病人之投藥間隔。

兒童：目前尚未建立孩童使用 Dysport 治療腋窩多汗症之安全性及有效性。

投藥方式

Dysport 用於治療腋窩多汗症，應以生理食鹽水(0.9%w/v)調配成每毫升含 Dysport 200U 的溶液，須皮內注射於 10 個注射點。

3.2 調製方式

本藥限由醫師使用。

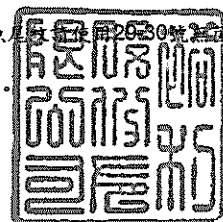
Dysport 的單位在製劑上是有專一性的，不得與其他肉毒桿菌毒素的製劑交換使用。

Dysport 須由注射訓練過的醫師使用。

在針刺入中間隔膜前，請先以酒精清潔橡皮塞暴露在外的部份。請使用 23 或 25 號無菌針頭；治療皺眉紋及/或魚尾紋時，應使用 26-30 號無菌針頭。

每瓶 Dysport 僅供單次使用。

Dysport 500U 與 Dysport 300U 有各別的調配方法，各適應症所須之濃度也不一樣，請參考下列調配方法配製。



所需治療濃度 (Dysport U/ ml)	每小瓶 Dysport 500U 所需 稀釋液*的量	每小瓶Dysport 300U所需稀釋液*的量
500U/ ml	1毫升(mL)	0.6毫升(mL)
200U/ml	2.5毫升(mL)	1.5毫升(mL)
100U/ml	5毫升(mL)	3毫升(mL)

*無防腐劑的0.9%氯化鈉注射液

小兒腦性麻痺的病人以體重計算給藥單位量，需要進一步稀釋以達到最終注射量。

建議在準備調配Dysport溶液時配戴手套。若皮膚或黏膜接觸到Dysport乾粉或配製溶液，應仔細以清水沖洗。

配製後的產品外觀：無微粒的清澈無色溶液。

使用注意事項

在使用後，須馬上用稀釋的次氯酸鹽溶液(1% chlorine) 去活化瓶子或針頭上可能殘留之Dysport殘餘物。接著所有物件必須依照醫院標準操作步驟丟棄。混出之Dysport必須用浸過次氯酸鹽溶液的吸水布擦拭。

因為缺乏相容性試驗，本品不可與其他藥物混合使用。

4. 禁忌

本品禁用於已知對主成分或章節1.2所列之任何賦形劑過敏者。

5. 警語及使用之注意事項

5.1 警語/注意事項

已報告有肉毒桿菌素自注射部位擴散至遠端之相關不良事件(見章節8)，某些案例出現吞嚥困難、肺炎與/或顯著衰弱而導致死亡(非常罕見)。病人在治療劑量下可能出現過度肌肉虛弱。使用最低的有效治療劑量或不超過最高建議劑量可能可以減少這些不良反應之發生風險。

對於神經肌肉傳導缺陷的無症狀或有臨床症狀的病人(如重症肌無力)，Dysport 只能在嚴密監測下小心使用。這類病人可能會對例如Dysport 這類藥物的敏感性增加，導致治療劑量下之過度肌肉無力。若病人有潛在的神經疾病，發生此副作用的風險會增加。

治療下肢局部痙攣的成人病人(特別是老年人)時應小心，因為這些病人有較高的跌倒風險。

在安慰劑對照的臨床試驗中，下肢痙攣的病人接受治療的跌倒發生率於Dysport 組和安慰劑組分別為6.3%及3.7%。

使用Dysport 治療皺眉紋、魚尾紋、眼瞼痙攣與半邊顏面痙攣後有發生乾眼症的案例報告(見章節8)。使用肉毒桿菌(包括Dysport)可能會發生淚液分泌減少、眨眼減少和角膜疾病。

有非常罕見的死亡案例報告，以A型或B型肉毒桿菌素治療後出現偶發的吞嚥困難、肺部病變(包括但不限於呼吸困難、呼吸衰竭、呼吸停止)和/或病人顯著虛弱。

病人有導致神經肌肉傳導不全的疾病時，有較高的危險性遭遇吞嚥困難或呼吸困難等作用。當治療的利益多於風險時，才給予這類病人使用Dysport，且治療必須在專科醫師監控下執行。

Dysport應特別小心投與現存有吞嚥或呼吸問題之病人，因毒素擴散至相關肌肉可能導致這些症狀惡化。當用於有慢性呼吸道疾病之病人曾發生危險的肺內吸入異物(aspiration)的罕見案例。

使用Dysport請依仿單之建議用法用量及投藥頻率，請勿過量(見章節3)。

請務必提醒病人及其照護者，當有吞嚥、說話或呼吸等問題時，必需立刻就醫。

病人若有定型攣縮，不可使用Dysport治療其痙攣。

如同其他肌肉內注射，若病人其出血時間延長、欲注射的部位感染或發炎，須在絕對必要時才可使用Dysport。

若病人目標肌肉過度虛弱或萎縮時，給予Dysport應特別小心。

Dysport應僅用於單一病人之單一療程。請特別注意藥品之調配和注射(見章節3)及未使用之藥液去活化和丟棄之處理。

病人注射Dysport後產生抗肉毒桿菌毒素的抗體會發生但罕見。臨床上，若對治療的反應為明顯地降低及/或需持續地增加劑量，則須懷疑產生了中和抗體。當治療皺眉紋時，在注射前須研究病人的面部解剖；面部不對稱、下垂、過度眼皮鬆弛下垂(dermatochalasis)、疤痕，先前侵入性手術等可能改變面部解剖的因素應納入考量。

過去對含有A型肉毒桿菌素產品曾有過敏反應的病人，在注射之前應仔細考量。相對於治療效益，必須進一步考量過敏反應的風險。

兒童使用

治療腦性麻痺兒童之相關痙攣時，Dysport限用於2歲以上的兒童。曾有極罕見的Dysport上市後報告指出，同時患有其他疾病(主要為腦性麻痺)的兒童可能發生肉毒桿菌素遠端擴散。通常這些個案所使用劑量超過建議劑量(見章節8)。

嚴重腦性麻痺的兒童接受肉毒桿菌素治療後(包括使用於非仿單核准的適應症，例如注射於頸部)，偶有吸入性肺炎死亡的罕見自發性通報。若兒童病人有重大神經功能障礙、吞嚥困難或近期有吸入性肺炎或肺病病史，則治療時應特別小心。潛在健康狀況差的病人只有在對個別病人的潛在好處大於風險時才能給予治療。

可追溯性

為提高生物醫藥產品的可追溯性，應明確記錄使用的產品名稱和批號。

5.3 操作機械能力

使用Dysport後有發生肌肉無力或視覺異常的風險，若有發生，會暫時性的損害開車或操作機械的能力。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦使用A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex)的資訊有限。動物試驗顯示，引起母體毒性的高劑量會出現生殖毒性。

應避免Dysport用於孕婦。若懷孕期間使用本藥或病人於使用本藥期間受孕，則應告知病人可能之風險，包括流產或胎兒畸形。

生殖毒性試驗：於懷孕的大鼠及兔子每日肌肉注射A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex)劑量分別為6.6 U/公斤(總累積劑量79 U/公斤)及3.0 U/公斤(總累積劑量42 U/公斤)；無胚胎及胎兒毒性。兩物種在劑量較高的母體毒性劑量(maternally toxic doses)皆出現著床失敗(Implantation losses)。於大鼠及兔子，A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物未見致畸胎作用且於產前產後試驗對第一代大鼠無影響。雄性及雌性大鼠的生育力降低，因雄鼠在每週29.4 U/公斤劑量下肌肉痙攣而減少交配，雌鼠在每週20 U/公斤劑量下著床失敗增加。

6.2 哺乳

目前未知A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物(Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex) 是否會分佈至人類乳汁。目前尚無有關A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物分佈至乳汁的動物試驗。因此不建議授乳期間使用A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物。

6.3 有生育能力的女性與男性

對雄性和雌性大鼠的研究顯示對生育力會造成影響(見章節10.3)。

6.5 老年人

成人下肢局部痙攣: 在一項以安慰劑作為對照組的臨床試驗中, 年齡為65歲以上者佔總試驗人數的 18% (n=115), 75歲以上者佔3% (n=115)。相較於年輕的受試者, 65歲以上接受Dysport 治療的受試者發生不良反應的比例較高 (46% vs 39%)。與年輕的受試者相較, 跌倒和無力發生在年老受試者的頻率較高 (分別為10% vs 6%, 4% vs 2%)。

7. 交互作用

直接或間接影響神經肌肉傳導藥物(如 胺基糖苷類抗生素 [aminoglycoside], 類箭毒的非去極化阻斷劑 [curare-like non-depolarising blockers]、肌肉鬆弛劑)可能強化肉毒桿菌素的效果, 由於可能出現不良反應, 因此接受肉毒桿菌素治療的病人使用這類藥物應小心使用。

8. 副作用 / 不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

一般性

已有報告顯示毒素自注射部位擴散至遠端之相關副作用, 如口乾、極度肌無力、吞嚥困難、吸入異物/吸入性肺炎, 一些非常罕見案例出現致命結果(見章節5)。產品上市後也有過敏反應的通報。

8.2 臨床試驗經驗

在安慰劑對照試驗中, 單次投藥後通報不良反應的發生頻率定義如下:

非常常見 $\geq 1/10$; 常見 $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$; 不常見 $\geq 1/1000$ 且 $< 1/100$; 罕見 $\geq 1/10000$ 且 $< 1/1000$ 。非常罕見 $< 1/10000$; 未知(無法從現有數據估計)。

Dysport 用於眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、斜頸、與腦性麻痺或中風/創傷性腦損傷相關的痙攣、腋窩多汗症等各適應症的病人, 曾出現以下的不良反應, 包括:

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
神經系統異常	罕見	神經痛性肌萎縮症 (neuralgic amyotrophy)
皮膚和皮下組織異常	不常見	搔癢
	罕見	皮疹
全身性異常和投藥部位狀況	常見	無力、疲倦、類流感症狀和注射部位反應 (例如疼痛、瘀傷、瘙癢、水腫)

依適應症區分, 不良反應的發生頻率 -

此外, 針對各特定適應症, 有以下不良反應的報告:

成人上肢局部痙攣

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
胃腸消化系統異常	不常見	吞嚥困難*
肌肉骨骼和結締組織異常	常見	肌肉無力、肌肉骨骼疼痛、四肢疼痛

*吞嚥困難的發生頻率來自開放性研究的匯總數據。在成人上肢痙攣(AUL)的雙盲研究中未觀察到吞嚥困難

成人下肢局部痙攣

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
胃腸消化系統異常	常見	吞嚥困難
肌肉骨骼和結締組織異常	常見	肌肉無力、肌痛
全身性異常和投藥部位狀況	常見	無力、疲倦、類流感症狀和注射部位反應 (例如疼痛、瘀傷、皮疹、瘙癢)
損傷、中毒和手術併發症	常見	跌倒

兩歲以上小兒腦性癱瘓病人引起之肌肉痙攣(局部痙攣導致動力性馬蹄畸形足)

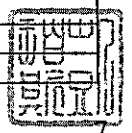
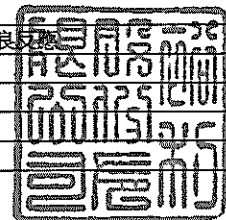
系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
肌肉骨骼和結締組織異常	常見	腿部肌肉無力、肌肉疼痛
腎臟和泌尿系統異常	常見	尿失禁
全身性異常和投藥部位狀況	常見	類流感症狀、注射部位反應 (例如疼痛、紅斑、瘀傷等)、步態異常、疲勞
	不常見	乏力
損傷、中毒和手術併發症	常見	跌倒

兩歲以上的小兒腦性癱瘓病人之上肢局部痙攣

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
肌肉骨骼和結締組織異常	常見	肌肉無力、四肢疼痛
	不常見	肌肉疼痛
全身性異常和投藥部位狀況	常見	類流感症狀、乏力、疲勞、注射部位瘀青
	不常見	注射部位濕疹、注射部位疼痛、注射部位皮疹、注射部位腫脹
皮膚及皮下組織異常	常見	皮疹

痙攣性斜頸

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
神經系統異常	常見	頭痛、眩暈、顏面麻痺
眼睛異常	常見	視力模糊、視力降低
	不常見	複視、眼瞼下垂
呼吸、胸部和縱隔異常	常見	發聲困難、呼吸困難



	罕見	吸入異物
胃腸消化系統異常	非常常見	吞嚥困難、口乾
	不常見	噁心
肌肉骨骼和結締組織異常	非常常見	肌肉無力
	常見	頸部疼痛、肌肉骨骼疼痛、肌痛、四肢疼痛、骨骼肌肉僵硬
	不常見	肌肉萎縮、顎障礙症

吞嚥困難似乎與劑量有關，而且最常發生於胸鎖乳突肌注射之後。可能需要軟質飲食，直到症狀消失為止。預計這些副作用會在兩至四週內消失。

眼瞼痙攣和半邊顏面痙攣

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
神經系統異常	常見	顏面輕癱
	不常見	顏面神經(VII)麻痺
眼睛異常	非常常見	眼瞼下垂
	常見	複視、眼睛乾澀、流淚增加
	罕見	眼肌麻痺
皮膚和皮下組織異常	常見	眼瞼浮腫
	罕見	眼瞼內翻

由於 Dysport 注射過深或位置錯誤，可能導致附近其他肌肉群暫時麻痺而發生副作用。

中度至重度的皺眉紋

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
神經系統異常	非常常見	頭痛
	常見	暫時性面部輕癱（由於臨近注射部位的面部肌肉暫時性輕癱，主要為眉頭麻痺）
	不常見	暈眩
眼睛異常	常見	弱視、眼瞼下垂、眼瞼浮腫、流淚增加、眼睛乾澀，肌肉抽搐(眼睛周圍的肌肉抽搐)
	不常見	視覺障礙、視力模糊、複視
	罕見	眼球運轉障礙
皮膚和皮下組織異常	不常見	皮膚搔癢、皮疹
	罕見	蕁麻疹
全身性異常和投藥部位狀況	非常常見	注射部位反應(例如紅斑、水腫、刺激感、皮疹、搔癢、感覺異常、疼痛、不適、刺痛和血腫)
免疫系統異常	不常見	過敏症

中度至重度的魚尾紋

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
神經系統異常	常見	頭痛、暫時性面部輕癱（臨近注射部位的面部肌肉暫時性輕癱）
眼睛異常	常見	眼瞼浮腫、眼瞼下垂
	不常見	眼睛乾澀
全身性異常和投藥部位狀況	常見	注射部位反應(例如血腫、搔癢及水腫)

腋窩多汗症

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
神經系統異常	常見	暈眩、頭痛、感覺異常、眼瞼不隨意肌收縮
血管異常	不常見	潮紅
呼吸、胸部和縱隔異常	常見	呼吸困難
	不常見	鼻出血
皮膚和皮下組織異常	常見	代償性出汗
	罕見	過敏反應，如皮疹
肌肉骨骼和結締組織異常	常見	肩膀、上臂和頸部疼痛，肩膀和小腿的肌肉疼痛

8.3 上市後經驗

系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應
免疫系統異常	未知	過敏反應
神經系統異常	未知	感覺遲鈍
肌肉骨骼和結締組織異常	未知	肌肉萎縮

9. 過量

過量可能導致遠端及深部神經肌肉麻痺。過量可能導致增加神經毒進入血流的危險，並且可能造成與口服肉毒桿菌中毒相關的併發症(例如：吞嚥困難和發聲困難)。

若因過量引起的呼吸肌肉麻痺可能會需要輔助呼吸。建議給予一般支持性治療。對使用過量的病人，應醫療監控其肌肉極度無力及肌肉癱瘓(paralysis)的徵兆及/或症狀。若有需要，應根據症狀給予治療。

注射後並不會立即出現過量的症狀。若發生注射意外或口服攝取，病人應接受數週醫療監控其肌肉極度無力及肌肉癱瘓的徵兆及/或症狀。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理治療分類別：其他肌肉鬆弛劑，周邊作用劑。

ATC code：M03AX01

A型肉毒桿菌素-血凝素複合物乃經由在突觸前乙醯膽鹼釋出位置的附近作用，而阻斷神經肌肉接合處的周邊膽素性傳遞。此毒性物質在神經末端內可以拮抗使傳遞物質釋放的Ca²⁺所啟動的反應。它並不會影響神經節後的膽素性傳遞或神經節後的交感神經性傳遞。

此毒素作用包括一個初始的結合步驟，此時毒素會迅速且強烈地與突觸前神經膜結合。接著為一個內化步驟，此時毒物通過突觸前神經原膜，但尚未穿

致麻痺。最後此毒素藉由阻斷Ca²⁺促乙醯膽鹼釋放的機轉來抑制乙醯膽鹼的釋出，進而降低終板電位並引起麻痺。脈衝傳導的回復會在新生神經細胞末端的萌發及其與突觸後運動終板結合後逐漸發生，此過程在實驗動物上需時6-8週。

10.2 藥效藥理特性

相關資訊請參見10.1及12章節

10.3 臨床前安全性資料

以大鼠進行一項慢性毒性研究時，給予每隻大鼠高達12U的Dysport，結果並未出現全身毒性。

於大鼠的慢性毒性試驗劑量增加至每個動物12Units，無全身性毒性徵兆。慢性毒性非臨床試驗僅限於注射肌肉的改變，是因Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex的作用機轉。Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex注射入兔眼睛，無眼球刺激。

在一項單一劑量的樞紐研究中，幼年大鼠出現性成熟稍為遲緩（重覆劑量研究未觀察到此現象）、體重減輕相關影響，但並未影響後續的交配表現與生育能力。在一項針對幼年大鼠的重覆劑量樞紐研究中，利用從21日齡離乳到13週齡的大鼠模擬2歲兒童到青壯年人，每週治療一次（10週內共投藥11次，總計量約33U/公斤），研究結果並未顯示出生後成長（包括骨骼評估）、繁殖、神經與神經行為發育的副作用。然而，劑量強度並未針對幼年大鼠的生長進行調整。在體重的基礎上，給藥期結束時的劑量約為開始給藥時的劑量的15%。因此，Dysport在出生後發育過程中的作用沒有得到充分的評估。

以非臨床試驗研究Dysport對於繁殖與幼年的影響及其慢性毒性，該試驗的限制為注射肌肉內的變化，跟肉毒桿菌A型毒素與血球凝集素複合物的作用機轉有關。

A型肉毒桿菌素-血凝集素複合物注射至兔子眼睛時，無眼球刺激。

11. 藥物動力學特性

因為肉毒桿菌毒素的高作用效價、低劑量、複合物的分子量與專一性標記之不易而造成用動物作藥物動力學研究的困難。以¹²⁵I標記在毒素上所作的研究顯示其接受器的結合特性是專一的且具飽和性，因此高密度性的毒素接受器為其高作用效價的重要因素。對猴子所作的劑量及時間研究顯示：在低劑量下，延遲了2-3天到達尖峰期（即約注射後的5-6天）。依據視軸矯正與肌肉麻痺等的改變的測量，肉毒桿菌素的作用時間是介於2週到8個月。這是由於其與接受器的結合性、內化性以及神經肌肉結合處的性質改變，這種現象也在人類中發現。

12. 臨床試驗資料

成人上肢痲痺

一項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗，對Dysport治療上肢痲痺的療效和安全性進行評估，該試驗包括238名（159名使用Dysport，以及79名使用安慰劑）中風後至少6個月（90%）或創傷性腦損傷後（10%）而上肢痲痺的病人。主目標的肌肉群（PTMG）是外部手指屈肌（56%），其次是肘部（28%）和腕屈肌（16%）。

主要療效變數是以修正版艾許沃特氏量表（MAS）測量第4週時的PTMG肌肉張力，此為從0（肌肉張力沒有增加）到4分（在屈曲或伸直時的僵直部分受到影響）的5點評量表，以及第一個次要試驗指標是對治療反應的醫師整體性評估（PGA）（是從-4 [顯著惡化]，經由0 [無變化]，到+4 [明顯好轉]的9點評量表）。在第4週和第12週時達到的主要結果如下：

	第4週			第12週		
	安慰劑 (N=79)	Dysport (500U) (N=80)	Dysport (1000U) (N=79)	安慰劑 (N=79)	Dysport (500U) (N=80)	Dysport (1000U) (N=79)
MAS的PTMG肌肉張力，自基期開始的最小平方（LS）平均值變化	-0.3	-1.2**	-1.4**	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76
對治療反應的PGA LS平均值	0.7	1.4*	1.8**	0.4 n=75	0.5 n=76	1.0* n=76
MAS的腕屈肌肌肉張力，自基期開始的LS平均值變化	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58	-0.3 n=52	-0.7* n=54	-0.9* n=56
MAS的指屈肌肌肉張力，自基期開始的LS平均值變化	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70
MAS的肘屈肌肌肉張力，自基期開始的LS平均值變化	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
MAS的肩伸肌肌肉張力，自基期開始的平均值變化(1)	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 n=6

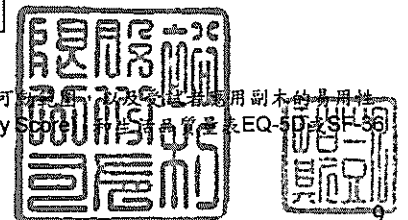
*p 值 < 0.05; **p 值 < 0.0001; LS = 最小平方
(1) 由於治療肩部肌肉病人的數據有限，導致該族群在治療組和安慰劑組的比例較低，所以未進行統計檢定。

失能評估量表[DAS]的治療主要目標(PTT)是用於研究治療對功能障礙(被動功能)的影響。雖然Dysport組在第4週時自基期開始的平均變化有所改善，但與安慰劑組相比，並沒有達到統計學上的顯著性，PTT中DAS分數有反應者(至少達到一個等級改善的受試者)的比例在劑量為1000U時明顯較高，如下所示。

治療組	第4週的反應者%	第12週的反應者%
Dysport 500U	50.0 n=80 p = 0.13	41.3 n=76 p = 0.11
Dysport 1000U	62.0 n=78 p = 0.0018	55.7 n=76 p = 0.0004
安慰劑	39.2 n=79	32.9 n=75

*DAS 包括的範圍為個人衛生、肢體轉位、穿脫衣物和疼痛。

此外，以塔爾迪厄氏量表(Tardieu Scale)評估痲痺狀況(等級和角度)，也觀察到手指、手腕或手肘的主動性可動性，以及受試者應用副木的有用性方面，在統計學上有顯著的改善，尤其是在劑量為1000U時。然而，依修正版英蘭切活動量表(Modified Frenchay Sport EQ-5D)問卷評估，在活動功能方面並未顯示治療的效果。



成人下肢痙攣

一項隨機多中心雙盲對照試驗評估Dysport治療下肢痙攣的療效與安全性，該試驗納入385位中風後至少6個月的病人與腦傷病人（255位使用Dysport，130位使用安慰劑）伴隨下肢痙攣的問題（大部份受試者影響到踝關節）。以兩種劑量的Dysport來評估療效；受試者分別使用Dysport 1000U（125位）、Dysport 1500U（128位）及安慰劑（128位）。主要針對的肌肉群為腓腸肌-比目魚肌肌群(gastrocnemius-soleus complex; GSC)。主要療效指標為在第四週以修正版艾許沃氏量表(MAS)評估踝關節（膝蓋伸直）的分數。根據臨床症狀，Dysport分別施打於腓腸肌-比目魚肌肌群，以及至少另外一處遠端或近端下肢肌肉。在評估主要療效指標時，以修正版艾許沃氏量表(MAS)評估膝蓋伸直時的踝部（包括所有足底屈肌），Dysport 1500U組可見統計上的顯著改善。

成人下肢痙攣於第4週分別以MAS評估主要療效指標變化及第一次要療效指標的醫師整體評估(PGA)結果如下：

MAS 自基期開始的LS平均值變化	Dysport 1000 Units (125位)	Dysport 1500 Units (128位)	安慰劑 (128位)
第4週	-0.6	-0.8*	-0.5
醫師整體評估 LS平均值			
第4週	0.9	0.9	0.7

*p<0.05

其他療效指標如，疼痛減少、使用行走輔具、生活品質評量並未顯示統計上的顯著改善。

本研究完成時，345位病人進入一項開放式延伸研究，依據臨床需求再次以Dysport 1000U或1500U治療。

這項長期追蹤研究證實，重複注射對於痙攣相關的成果指標具有延長的治療效果。

以Dysport進行雙盲試驗治療下肢4週後，可見重複治療能持續改善療效指標（修正版艾許沃氏量表MAS、醫師整體性評估PGA與塔爾迪厄氏量表TS）。

眼瞼痙攣

一臨床試驗研究三種Dysport劑量治療眼瞼痙攣一週期，比較治療組及對照組的正常活動比例值(Percentage of Normal Activity (PNA))（得自於眼瞼痙攣失能量表 [Blepharospasm Disability Scale]）的中位數變化來評估療效。試驗顯示隨著Dysport劑量增加，對眼瞼痙攣會產生與劑量相關的改善，所有治療組療效皆優於對照組。

治療組及對照組的正常活動比例值(PNA value)自基準期的中位數變化的差異如下：

評估時期	Dysport 40 Units (N=30)	Dysport 80 Units (N=31)	Dysport 120 Units (N=31)
第4週	31.2 %	41.3 %	48.5 %
第8週	36.0 %	48.3 %	55.0 %
第12週	36.0 %	36.3 %	50.0 %
第16週	10.5 % [a]	24.2 %	31.3 %

[a] p value>0.001

Dysport 40單位、80單位及120單位治療組於第4、8、及12週時正常活動比例值(PNA value)相較於基準期的中位數變化在統計學上顯著性高於對照組。與對照組比較，發現使用Dysport 80單位及120單位的治療組在第16週的療效有統計上顯著性差異，顯現使用80單位及120單位的劑量可維持較長久的療效。

在Dysport治療組有較高的治療後出現治療相關不良事件(TEAEs)的發生率，尤其是眼瞼下垂，且劑量越高其發生率越高。請參考下表：

	統計	對照組 (N=26)	Dysport 40 U (N=31)	Dysport 80 U (N=31)	Dysport 120 U (N=31)
治療後出現治療相關不良事件的病人	n (%)	3 (12)	19 (61)	23 (74)	26 (84)
治療後出現治療相關眼部不良事件的病人	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)

兩歲以上小兒腦性麻痺病人之局部痙攣

兩歲以上且可行走的腦性麻痺兒童病人因局部性痙攣出現動態性踝關節蹠屈

一項雙盲對照多中心試驗 (Y-55-52120-141號研究) 收納因痙攣導致動態踝關節蹠屈的腦性麻痺兒童病人。受試者納入標準為修正版艾許沃氏量表(MAS)2級(含)以上、未曾接受肉毒桿菌毒素或曾接受肉毒桿菌毒素治療的病人，共收納235位病人。受試者在研究中接受以下治療：Dysport 10 U/公斤/腿、Dysport 15 U/公斤/腿或安慰劑。其中有41%的病人接受雙側治療，所以這些病人的Dysport總劑量為20 U/公斤或30 U/公斤。該試驗主要療效指標為在第四週以修正版艾許沃氏量表(MAS)評估踝部足底屈肌相較於基準期的平均變化，次要療效指標則為第四週的醫師整體性評估(PGA)分數與目標達成量尺(GAS)分數。病人會接受至少12週的治療後追蹤，最長可達28週。完成本研究時，病人可進入一項開放式延伸研究 (Y-55-52120-147號研究)。

第四週與第十二週的修正版艾許沃氏量表(MAS)分數相較於基期的變化，以及第四週與第十二週的醫師整體性評估(PGA)與目標達成量尺(GAS)分數（意圖治療群體）

指標	安慰劑 (77位)	Dysport	
		10 U/kg/腿 (79位)	15 U/kg/腿 (79位)
以MAS評估踝部足底肌肉，相較於基期的最小平方平均值變化			
第四週	-0.5	-0.9 **	-1.0 ***
第十二週	-0.5	-0.8 *	-1.0 ***

PGA治療反應的最小平方平均值分數			
第四週	0.7	1.5 ***	1.5 ***
第十二週	0.4	0.8 *	1.0 **
GAS的最小平方平均值[a]			
第四週	46.2	51.5 ***	50.9 **
第十二週	45.9	52.5 ***	50.5 *
與對照組比較：* $p \leq 0.05$ ；** $p \leq 0.003$ ；*** $p \leq 0.0006$ ；LS為最小平方			
[a]試驗開始前，從一張含12項類別的清單選擇目標，以目標達成量尺(GAS)評估進展。5項最常選擇的目標為改善行走模式(70.2%)、改善平衡(32.3%)、減少跌倒頻率(31.1%)、減少絆倒頻率(19.6%)、改善耐力(17.0%)。			

本研究完成時，216位病人進入一項開放式延伸研究(Y55-52120-147)，他們可根據臨床需求再次接受治療。遠端肌肉(腓腸肌、比目魚肌與脛後肌)及近端肌肉(腿後肌群與體內收肌群)都可注射針劑，包括多層次注射。經過長達1年的重覆療程，以修正版艾許沃斯氏量表(MAS)、醫師整體性評估(PGA)及目標達成量尺(GAS)評估療效。

兩歲(含)以上小兒腦性麻痺病人之上肢局部痙攣

Dysport用於治療兒童上肢痙攣的療效和安全性已經在一項隨機、多中心、雙盲、對照試驗中進行評估，針對選擇性試驗上肢給予8 U/公斤及16 U/公斤劑量與低劑量2 U/公斤對照組作比較。本試驗共納入210名不曾或曾經接受肉毒桿菌毒素治療，因腦性麻痺導致上肢痙攣的病人(其主要目標肌肉群[PTMG]之修正版艾許沃斯氏量表[MAS]分數 ≥ 2 分)，將其隨機分組並給予治療。

依據疾病的表現將Dysport總劑量以肌肉注射方式注射至上肢總部肌肉，包括肘屈肌、腕屈肌及其他上肢肌肉之主要目標肌肉群(PTMG)。每個注射部位的注射量不可超過0.5毫升。然而，每條肌肉可以有一個以上的注射部位。

可使用電刺激(ES)及/或超音波協助肌肉定位以進行注射。

經過初始治療後，Dysport可使用預定劑量8 U/公斤或16 U/公斤(雖然試驗主持人有可能增加或降低劑量，但不得超過16 U/公斤)再給予至多3次治療。最短的重複治療間隔為16週。在第2、3、4個治療週期對試驗上肢進行注射時，也可以同時對下肢和非試驗上肢進行注射。受試者的追蹤期間為納入試驗後最少1年，最長為1年9個月。

主要療效指標為主要目標肌肉群(PTMG)的修正版艾許沃斯氏量表(MAS)在第6週時相對於基期的平均值變化。次要療效指標為第6週的醫師整體性評估(PGA)分數平均值及目標達成量尺(GAS)分數平均值。

第六週與第十六週的修正版艾許沃斯氏量表(MAS)分數相較於基期的變化(修正後意圖治療群體)

	對照組	試驗組	
	Dysport 2 U/公斤 (N=69)	Dysport 8 U/公斤 (N=69)	Dysport 16 U/公斤 (N=70)
基期			
平均值(標準差)	3.1 (0.3)	3.1 (0.3)	3.1 (0.5)
第6週			
PTMG ^b 的MAS分數相較於基期的LS ^a 平均值變化	-1.6	-2.0	-2.3
相較於控制組的LS ^a 平均值差		-0.4	-0.7
p-值 ^c		0.0118 ^d	<0.0001
第16週			
PTMG ^b 的MAS分數相較於基期的LS ^a 平均值變化	-0.9	-1.2	-1.5
相較於控制組的LS ^a 平均值差		-0.3 ^d	-0.6 ^d

^aLS=最小平方

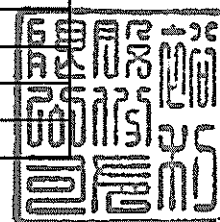
^bPTMG：主要目標肌肉群

^cp-值是依據等級共變數分析(rank ANCOVA)，以治療、基期分數、基期年齡差距、試驗前肉毒桿菌治療狀態與試驗中心作為解釋變數，針對MAS分數相對基期變化而得。

^dp<0.05；相較於2 U/kg劑量組

第六週與第十六週的醫師整體性評估(PGA)(修正後意圖治療群體)

	對照組	試驗組	
	Dysport 2 U/公斤 (N=68)	Dysport 8 U/公斤 (N=69)	Dysport 16 U/公斤 (N=70)
第6週			
分數平均值(標準差)	1.7 (0.9)	2.0 (0.9)	2.0 (0.9)
PGA分數的LS ^a 平均值		2.0	2.0
相較於控制組的LS ^a 平均值差		0.2	0.2
p-值 ^b		0.2043	0.1880
第16週			



分數平均值 (標準差)	1.7 (1.0)	1.6 (1.1)	1.9 (1.2)
PGA 分數的 LS ^a 平均值	1.8	1.7	1.9
相較於控制組的 LS ^a 平均值差		-0.1	0.1
p-值 ^b		0.7001	0.4041

^aLS=最小平方

^bp-值是依據等級共變數分析 (ranked ANCOVA)，以治療、基期分數、基期年齡差距、試驗前內毒桿菌治療狀態與試驗中心作為解釋變數，針對 PGA 分數相對基期變化而得。

大多數接受Dysport治療的受試者於第28週之前會重覆接受治療 (Dysport 8 U/公斤組有62.3%及Dysport 16 U/公斤組有61.4%)，雖然這兩組治療組至第34週不須重覆接受治療的受試者比例皆超過24%。

在給予重覆治療後，Dysport 8 U/公斤組及Dysport 16 U/公斤組在治療週期內通常都能維持療效。

中度至重度皺眉紋及魚尾紋

在Dysport的臨床發展過程中，已於不同臨床試驗中納入超過4500名中度至重度皺眉紋及魚尾紋病人且大約有3800名病人接受Dysport治療。

皺眉紋

在臨床研究中，2032位具有中度到重度皺眉紋的病人以50U的Dysport建議劑量進行治療。其中有305位病人在兩個第三期雙盲對照組試驗中 (Y-97-52120-718號及Y-97-52120-719號研究) 以50U治療，有1200位病人在一項長期開放式第三期研究中 (Y-97-52120-720號研究) 以50U重覆治療。其餘病人則在支持性劑量範圍的試驗中接受治療。

臨床研究中療效評估指標為病人用力皺眉時以4分評估指標 (無、輕微、中度、重度) 評估皺眉紋，有治療反應的定義為基礎期為中至重度的病人在治療後皺眉紋評估為無或輕微。反應開始的時間中位數為治療後2-3天，而最大效果則在第30天出現。在這兩個第三期對照組試驗中，Dysport劑量顯著減輕皺眉紋。

研究人員在注射後第三十天的評估結果顯示，在兩個雙盲對照組試驗中 (Y-97-52120-718及Y-97-52120-719) 有90%的病人 (273/305) 對治療有反應 (用力皺眉時沒有皺眉紋或只有輕微皺眉紋)，而對照組病人只有3%有反應 (4/153)。在Y-97-52120-718號研究中注射後五個月的評估結果顯示，以Dysport治療的病人在17% (32/190) 仍對治療有反應，而同研究的對照組病人只有1%有反應 (1/92)。病人在注射後第三十天以用力皺眉來自我評估療效，結果顯示在兩個雙盲對照組試驗中Dysport治療組有82%的反應率 (251/305)，安慰劑對照組則有6%的反應率 (9/153)。根據研究人員在病人用力皺眉時的評估結果，在第三期組試驗Y-97-52120-719中出現改善2分的病人比例是77% (79/103)。

在兩個雙盲對照組試驗中，接受治療前，休息時就有中度或重度皺眉紋的病人有177位。負責該族群的研究人員在治療後三十天進行評估，結果顯示以Dysport治療的病人有71%對治療有反應 (125/177)，而對照組病人只有10%對治療有反應 (8/78)。

重覆劑量的長期開放式研究(Y-97-52120-720)顯示，在重覆劑量週期中，反應開始時間的中位數一直維持在3天。研究人員在第30天要求病人用力皺眉以評估治療反應，發現在重覆治療週期中仍能維持反應率 (在5個週期內，反應率範圍是80-91%)。研究人員比較休息時的反應率後發現，接受Dysport治療的病人於治療後三十天的反應率在重覆劑量週期是56%，在單一劑量研究是74%，兩者結果相似。

魚尾紋

在雙盲臨床試驗中，308位大笑時有中度至重度魚尾紋的病人接受每側30 U的Dysport建議劑量治療。這些病人中有252位在一項第三期、雙盲、安慰劑對照試驗中接受治療，及56位在一項第二期、雙盲、劑量範圍試驗中接受治療。

第三期試驗中，主要療效指標為治療後4週有治療反應的病人比例，評估方式為病人大笑時以4分評估指標(無、輕度、中度、重度)評估魚尾紋，有治療反應的定義為基期為中至重度的病人在治療後魚尾紋評估為無或輕度。研究結果顯示在注射後4週，由試驗主持人評估有47.2% (119/252)病人對治療有反應 (大笑時沒有魚尾紋或只有輕度魚尾紋)，相對於安慰劑組有反應的比例為7.2% (6/83)。Dysport注射相較於安慰劑在第4、8、12週時 (由試驗主持人持評估大笑時的狀況) 能顯著減少魚尾紋的嚴重度 (p<0.001)。由受試者評估對魚尾紋外觀的滿意度，結果顯示在第4、8、12及16週時，Dysport組和安慰劑組在統計上有顯著差異 (p<0.010)，Dysport組明顯優於安慰劑組。

反應者	試驗主持人評估	
	Dysport 30U	安慰劑
第4週	119 (47.2%)	6 (7.2%)
p-value	p<0.001	
第8週	95 (37.7%)	4 (4.8%)
p-value	p<0.001	
第12週	29 (11.5%)	0 (0.0%)
p-value	p=0.001	
第16週	4* (1.6%)	0* (0.0%)
p-value	p=0.249	

* 受試者如果在第12週離開試驗，受試者將在第16週歸為無反應者

總共有315名受試者進入第三期試驗的開放性延伸期，他們同時治療魚尾紋及皺眉紋。

病人在第三期試驗的雙盲期及開放治療期接受Dysport治療魚尾紋的次數中位數為3次。魚尾紋治療的注射間隔時間中位數為85-108天，這大多為按照試驗計畫書的設計而定。其結果顯示，重覆治療的療效可維持長達1年。依據病人在第4、16及52週的滿意程度顯示，Dysport首次治療後，252名病人中有165名(65.5%)對於魚尾紋 (LCL) 的外觀感到非常滿意或滿意。

第16週時，意即試驗A部分中隨機分配至Dysport治療組的病人接受Dysport第2次治療或隨機分配至安慰劑組的病人接受第1次治療之後4週，對於治療感到非常滿意或滿意的受試者比例為 233/262 (89.0%)。第52週時，意即受試者可能接受至多5個Dysport療程且最後一個療程在第48週，對治療感到非常滿意/滿意的受試者比例為 255/288 (84.7%)。

接受Dysport重覆治療一年後，並無病人被檢測出毒素中和抗體陽性。

腋下多汗症

一項多中心隨機雙盲臨床試驗評估Dysport治療腋下多汗症的療效與安全性，該試驗收納152位患有腋下多汗症的成年病人，這些病人的症狀已持續超過

一年，且無法以標準治療改善症狀。病人的一側腋下注射200U Dysport，另一側注射安慰劑。兩週後，原本注射安慰劑的腋下注射100U Dysport。

主要療效指標為Dysport治療兩週後，利用重量分析法檢測汗液產量，單位為毫克/分鐘，以汗液產量的比例變化函數評估自基礎值開始的療效。結果如下所示：

汗液產量的比例變化函數 注射後2週	Dysport 200U (152位)	Dysport 100U (151位)	安慰劑 (152位)
平均減少程度 (標準差)	-0.814 (0.239) *	-0.769 (0.257)	-0.051 (0.546)
減少百分率	81.4	76.9	5.1
減少程度中位數 [範圍]	-0.900 [-1.000; 0.545]	-0.845 [-1.000; 0.835]	-0.110 [-0.917; 3.079]

PCF為比例變化函數；SD為標準差；U為國際單位；vs為對照

*配對t檢定Dysport 200U對照安慰劑：p < 0.0001

#配對t檢定Dysport 200U對照肉毒桿菌100U：p = 0.0416

在同研究中，絕對汗液產量是次要指標：以200U Dysport治療時，注射兩週後的平均絕對汗液產量±標準差從165 ± 112毫克/分鐘降至24 ± 27毫克/分鐘，且86.2%的病人達到低於50毫克/分鐘的絕對流汗速率。以100U治療時，注射兩週後的平均絕對汗液產量從143 ± 111毫克/分鐘降至31 ± 48毫克/分鐘，且83.4%的病人達到低於50毫克/分鐘的絕對流汗速率。以安慰劑治療時，注射兩週後的平均絕對汗液產量從173 ± 131毫克/分鐘降至143 ± 111毫克/分鐘，且3.9%的病人達到低於50毫克/分鐘的絕對流汗速率。

在一項追蹤性開放式研究中進行的後續注射出現相似的減少流汗效果，不過有些證據顯示，在後續治療週期中，療效可能會維持較久。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

3毫升容量的第1類玻璃小瓶，13mm冷凍乾燥的bromobutyl蓋子密封，並用13mm中空鋁金屬密封。

13.2 效期

原包裝成品勿超過盒上標示之有效期限。

配製後溶液：

在無菌狀態與控制下調配，配製後的Dysport於2-8°C下可儲存24個小時。因為本品並不含抗菌劑，因此從微生物學的觀點看來，建議本品在配製後應立刻使用。

13.3 儲存條件

未開封包裝內產品須在2-8°C下保存，Dysport需冷藏在使用醫院的冷藏庫中，並且不得給予病人自行保存。

13.4 儲存注意事項

配製後的Dysport可於冷藏中(2-8°C下)24小時內使用。

Dysport不可冷凍。

15. 其他

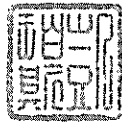
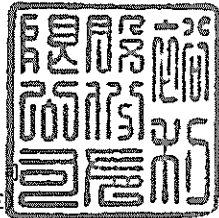
版本日期: UK SmPC 20210825

製造廠:

Ipsen Biopharm Ltd,
Ash Road,
Wrexham Industrial Estate,
Wrexham, LL13 9UF, UK

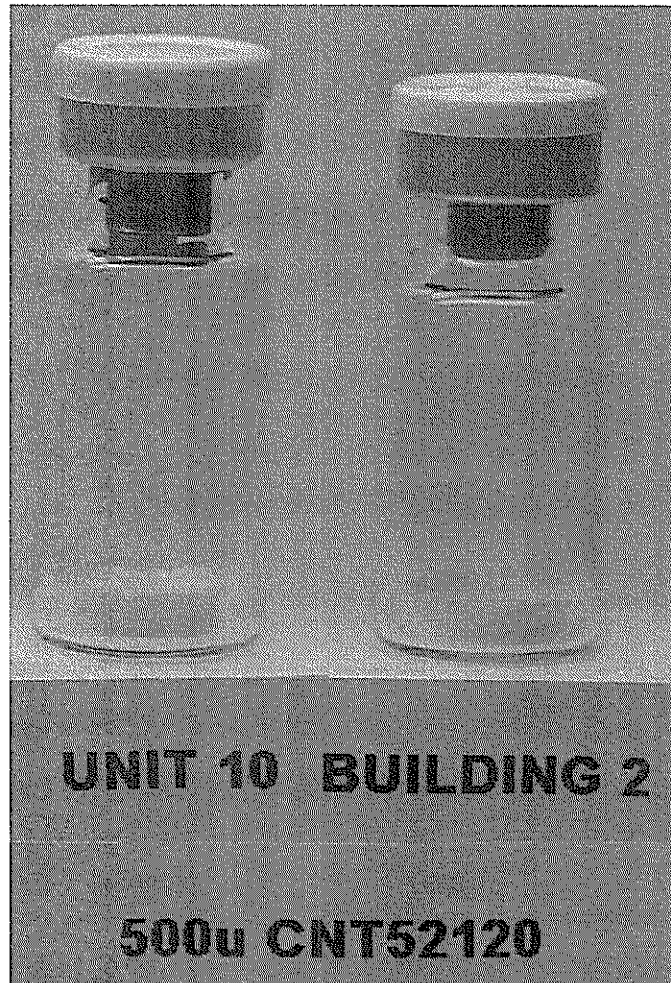
藥商:

法商益普生股份有限公司台灣分公司
台北市信義區松仁路89號13樓(D室)



原核准生產廠區 Unit 10 及新增之生產廠區 Building 2

充填使用之玻璃小瓶尺寸資訊



	原核准生產廠區 Unit 10	新增之生產廠區 Building 2
容量 Capacity	3ml nominal capacity vial (non DIN)	3ml nominal capacity vial DIN2R
直徑 Diameter	16.25 mm+/- 0.25 mm	16 mm+/- 0.15 mm
瓶身高度 Total length	37 mm +/- 0.4 mm	35 mm +/- 0.5 mm
瓶子玻璃材質 Vial glass	Schott Cane Type 1 glass	Schott Cane Type 1 glass

