

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：余小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23607

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111年03月09日

發文字號：111 裕字-第000388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)」適應症、用法用量、中文品名及仿單變更事宜，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)(健保碼：KC00870299)」承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號U24096起適應症、用法用量、中文品名及仿單變更，說明如下：
 - (一)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、顴眉紋及魚尾紋。
 - (二)用法用量及仿單變更：詳如附件
 - (三)中文品名：儷緻注射劑 500U
- 三、此變更案於110年9月23日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第1096039761號。
- 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、衛福部核准函、許可證、仿單、仿單追蹤版



法商益普生股份有限公司台灣分公司 函

公司地址：台北市信義區松仁路 89 號 13 樓(D 室)

聯絡方式：龔郁婷; 02-2722-6009 ext1908

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國111年03月09日

發文字號：20220308IRA356

附件：一、衛授食字第 1096039761 號核准函影本

二、儷緻注射劑 500U（衛署菌疫輸字第 000870 號）藥品許可證影本

三、蓋有騎縫章之核定本影本

四、更新之中文仿單

五、仿單變更前後比對表

主旨：關於本公司「儷緻注射劑 500U (Dysport, Powder for Injection)」(衛署菌疫輸字第 000870 號)之適應症、用法用量、中文品名及仿單變更事宜通知，請協助發函通知相關醫療院所。

說明：

一、本公司旨揭藥品於110年9月23日經 衛生福利部核准適應症、用法用量、中文品名及仿單變更如下：（詳見附件一及附件二）。

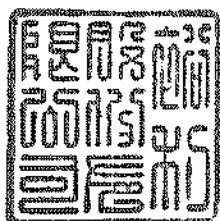
(一) 適應症變更：成人上肢痙攣（包含成人中風後之手臂痙攣及創傷性腦傷後之上肢痙攣）、成人下肢痙攣（包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢痙攣）、眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣及上肢痙攣、腋窩多汗症、皺眉紋及魚尾紋。

(二) 用法用量及仿單變更：詳如核定本

二、即日起旨揭藥品之中文仿單更新為 衛福部核准版本（詳見附件三至五）。

申請商：法商益普生股份有限公司

負責人：李成淵



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：(02)3322-9527
聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-8000#7421
電子郵件信箱：

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110年9月23日
發文字號：衛授食字第1096039761號
類別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：仿單核定本、資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各一份

主旨：貴公司申請「儷緻注射劑 500U(Dysport, Powder for Injection)」(衛署菌疫輸字第000870號)適應症、用法用量、中文品名及仿單變更一案(案號：1096039761)，本部同意，請於110年12月17日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

說明：

一、復貴公司109年12月15日景(益)字第109121502號變更登記申請書及110年8月13日20210813IRA323號函。

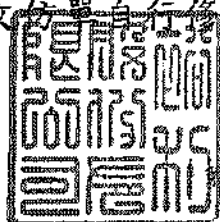
二、核准變更項目：

(一)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。

(二)中文品名：儷緻注射劑 500U。

(三)用法用量及仿單變更：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、本案針對適應症「小兒腦性麻痺引起之上肢痙攣」，適用藥事法第40條之3規定，給予資料專屬期間自核准日起共3年。

五、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

六、如對上述內容有疑義，請與承辦人廖珮汝聯絡，電話：(02)8170-6000#531，電子信箱：prliao821@cde.org.tw。

正本：法商益普生股份有限公司台灣分公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

訂

線

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：儼敏注射劑

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

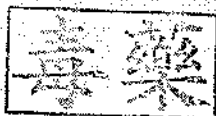
劑型：凍晶注射劑

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:

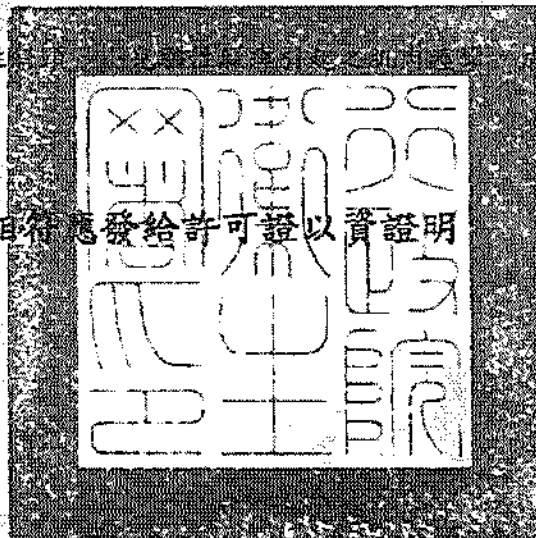
Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 500 U

適應症：眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜視、痙攣性上肢痙攣、成人
中風後之手臂痙攣。

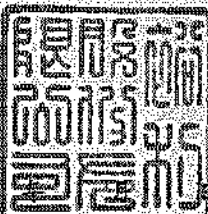
前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

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				
文號	1025020419	1076010933		

H 000718

藥商名稱變更 適應症變更

變更事項核准	准	文	號	核准日期	核准日期
--------	---	---	---	------	------

適應症變更

眼瞼痙攣、半邊顏面

癱瘓、癱瘓性斜頸、

小兒腦性麻痺引起之

其 肌肉痙攣、成人中風

後之手臂痠痛、皺眉

紋。

適應症變更：

成人上肢痙攣（包含成人中風後之下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，痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣、皺眉紋及感冒多汗症。

適應症變更

眼瞼痙攣、半邊顏面

癰學、癰癰性斜頸、

小兒腦性麻痺引起

之肌肉型學、成人中

風後之十有投竿、璇

酒以次散而少个症。

中文品名：瓊脂注射劑 500U

適應症變更：

成人上肢癱瘓(包含成人中風後之手臂癱瘓及創傷性腦損傷後之上肢癱瘓)、成人下肢癱瘓(包含成人中風後或創傷性腦損傷後之下肢癱瘓)、腦路癱瘓、半邊顏面癱瘓、癱瘓性斜視、小兒腦性麻痺引起之肌肉癱瘓及上肢癱瘓、一肢高汗症、皺眉紋及魚尾紋。

商標名稱變更

主高关并世即人

心产业自主权协

適應症雙重

成人上肢痙攣（包含成人中風後之上肢痙攣、
手臂痙攣及創傷性腦損傷後之上肢痙攣），
癱瘓痙攣、半邊顏面痙攣、燒
傷性痙攣、小兒腦性麻痺引起之肌

他

原料藥廠

廠名:IPSEN BIOPHARM LTD.

地址:ASH ROAD, WREXHAM

INDUSTRIAL ESTATE, WREXHAM,

CLWYDLL

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

原產國行銷權持有者：

實際領證日期

10-10-01



健致®注射劑300U

打不苗疫指字第000934號
本館限由醫師使用

2 成分分析

聚羧酸系减水剂 聚羧酸系减水剂(Carboxylic acid based water-reducing admixture) 500 吨/年

歐陽劍鋒 腎科兒童醫師, 主

凍蟲紅肝劍。

[illegible]

Exposure 以下為新近研究的致病性因素：

- 成人上肢受震(包含成人中風後患肢性肢體震盪後之上肢受震)。
- 成人下肢受震(包含成人中風後患肢性肢體震盪後之下肢受震)。
- 成人以上可辨知的急慢性疼痛病人，即造成或加重的動力為時足動情況，甚至於有異常疼痛人員的醫院時。

- 成人經學性斜視。
- 成人眼瞼下垂。
- 成人半邊顏面痙攣。
- 成人斜視多併發。

- 較用は、
- 急降は、

Dysport的早期血液製劑上是有著一些性的，不計於其他肉毒桿菌毒素的類似藥物使用。

Dysport清涼注射到快速過的使用。

在注射中，中間隔斷。目前以預防性使用使成至基區外部的注射。每使用23或25個單位注射；肉毒桿菌收效起見是應注意。

每瓶Dysport僅供個人使用。

每瓶500U的Dysport 300U為各別別的調整方法：每瓶應認明須之溫度是正一一樣，將會令到肉毒桿菌配製效果。

每瓶 Dystopk 僅供一次使用。

*后防尉的0.5%氧化钠注射液[illegible]

說明書事項

用注。原為上開種的水氯鹽溶液(3% chlorhyd)去催化氦子或州上可能殘留之Dysport殘餘物。Dysport 殘留則須待上列剩餘液份的氦本者殘株。

醫學博士

如肺和食管癌按圖案，標其相關肺門的大小、數量和位置，或等肺門重量，為肺門內肺力的狀況，病人對脫法治療的反應，和或使所用藥物自不為其計，預知危險等。

在下列實驗中，單一條取將 500 個和 1000 個的裂變分散於五下 54 個花冠內：

[illegible]

解法二

試驗結果中，10000 呎 15000 呎分別江蘇村松花江內，尤應考慮到肌肉能力的降低及病人對熱、濕而治療的反應，應特別注意其發熱量，而做激烈運動的大小與數量，應由的監查程度計劃開列出來。

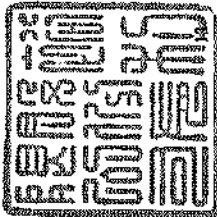
任何單一注射假使不屬施打超過1毫升。

氏内	Dysport 注射量(U)	若加肉注射部位数
要求目撰肌内 比目鱼肌	330 ~ 600U	3
咀嚼肌:		
内颌肌	100 ~ 750U	1
升颌肌	100 ~ 150U	1
造颊肌内		
提唇肌	200 ~ 300U	2
唇颊内肌	130 ~ 200U	1-2
斜降舌肌	70 ~ 200U	1

当加工时, 肌肉组织的程度与形式可配合改变 Dyson 的装置与肌肉的收缩, 使纤维肌肉纤维的收缩位置可自由而作决定。但是使用尼龙圈、塑料板与尼龙板, 而纤维肌肉纤维的收缩位置可自由而作决定。但是使用尼龙圈、塑料板与尼龙板, 而纤维肌肉纤维的收缩位置可自由而作决定。

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

經銷:
台灣昆泰生藥股份有限公司台灣分公司
台北市信義區松仁路68號13樓(10室)
版本日期: 2020年7月27日 (UK SMP/C)
(TfDA核准案: 202109/15)



仿單變更前後比對表

(綠色：新增部分；紅色字+刪除線：刪除部分)

章節	先前核定版本	最新核定版本
中文品名	儼敏®注射劑 衛署菌疫輸字第000870號 本藥限由醫師使用	儼敏®注射劑500U 衛署菌疫輸字第000870號 本藥限由醫師使用
1. 品名	儼敏®注射劑	儼敏®注射劑 500U
2. 成分含量	活性成份 儼敏®注射劑: 其他成份 白蛋白溶液(Human albumin solution) 乳糖(lactose)	活性成份 儼敏®注射劑 500U: 其他成份 白蛋白溶液(Human albumin solution) 乳糖(lactose) 賦形劑詳見資料見章節 6.1。
4. 臨床特性 4.1 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、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣、皺眉紋及腋窩多汗症。 說明 Dysport用於以下局部痙攣的治療： - 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的病人，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。 Dysport可用於治療： - 成人痙攣性斜頸。 - 成人眼瞼痙攣。 - 成人半邊顏面痙攣。 - 中度至重度皺眉紋。 - 成人腋窩多汗症。	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。 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的病人，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： - 成人痙攣性斜頸。 - 成人眼瞼痙攣。 - 成人半邊顏面痙攣。 - 中度至重度皺眉紋。 - 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。



	(上略) 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；治療皺眉紋請使用 29-30 號無菌針頭。 (下略) 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 粉或配製溶液，應仔細以清水沖洗。 配製後的產品外觀：無微粒的清激無色溶液 使用注意事項 在使用後，須馬上用次氯酸鹽溶液(1%chlorine) 來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。灑出之 Dysport 必須用浸過次氯酸鹽溶液的吸水布擦拭。 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) 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、和/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 500U 和 1000U 的劑量分別注射至下列肌肉：在任何單一的注射部位，通常不應給予超過 1 mL。 (下略) 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，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 週或依臨床反應可能需要重複注射，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。	(上略) 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。 (下略) 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 粉或配製溶液，應仔細以清水沖洗。 配製後的產品外觀：無微粒的清激無色溶液。 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) 來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。灑出之 Dysport 必須用浸過次氯酸鹽溶液的吸水布擦拭。 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) 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、和/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 的劑量分別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。 (下略) 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 週或依臨床反應為了維持反應可能需要重複注射，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。
4.2 用法用量		

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的劑量分別注射於所選肌肉。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患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。
(下略)

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1500U。

兒童：以Dysport治療小兒上肢痙攣的安全性和療效，尚未得到證實。

年長患者(≥65歲)：在臨床經驗方面，並未發現年長和年輕成人病患間反應的差異。一般而言，由於年長病患的共存疾病和使用併用藥物的機會較多，應注意觀察年長患者對Dysport的耐受性。年長患者發生頻率較高之不良反應參見4.8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%)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。



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的劑量分別注射於所選特定肌肉。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患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。
(下略)

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1500U。

兒童：以Dysport治療小兒上肢痙攣的安全性和療效，尚未得到證實。年長患者(≥65歲)：在臨床經驗方面，並未發現年長和年輕成人病患間反應的差異。一般而言，由於年長病患的共存疾病和使用併用藥物的機會較多，應注意觀察年長患者對Dysport的耐受性。年長患者發生頻率較高之不良反應參見4.8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、病患對於先前治療的反應及/或使用肉毒桿菌毒素的不良反應事件史。首次治療時，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15U/公斤，雙側則不可超過30U/公斤。此外，每次療程的Dysport總劑量不可超過1000U，或不可超過30U/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處注射部位。		
(下略)		
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。在臨床研究裡，多數病患於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。		
(下略)		
兩歲以上小兒腦性麻痺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	每肌肉的注射部位數

	(U/每公斤體重)	
肱肌	3-6 U/公斤	最多 2 個注射點
肱桡肌	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，肌肉痙攣的程度與樣式可能會改變 Dysport 的劑量與需要注射的肌肉。

投藥方式

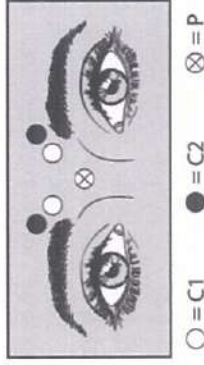
Dysport 用於小兒腦性麻痺引起之上肢肌肉痙攣時，應以生理食鹽水(0.9% w/v)調配 Dysport 溶液且應依上述方式以肌肉注射給藥。

兩歲以上小兒腦性麻痺病人之上肢和下肢局部痙攣



	痙攣性斜頸 劑量學 (上略) 治療痙攣性斜頸的初始建議劑量為每一病人500單位，等分別注射於2或3條最活躍的頸部肌肉。 (下略) 對於旋轉性斜頸則將500單位Dysport中的350單位施打在與頸/頭旋轉方向同側的頭夾肌(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)。 (下略) 眼瞼痙攣及半邊顏面痙攣 劑量學 (上略) 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。半邊顏面痙攣的患者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的成人，包含老年人。 (下略) 皺眉紋 劑量學 治療間隔取決於個別病患接受評估後的反應。 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。	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用於合併治療的劑量，每個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。再次治療的適當時間必須依每個人接受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 (上略) 治療痙攣性斜頸的初始建議劑量為每一病人500單位，等分別劑量分散注射於2或3條最活躍的頸部肌肉。 (下略) 對於旋轉性斜頸，則將500單位Dysport中的350單位施打在與頸/頭旋轉方向同側的頭夾肌(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)。 (下略) 眼瞼痙攣及半邊顏面痙攣 劑量學 (上略) 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。半邊顏面痙攣的患者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。 (下略) 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患接受評估後的反應。 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。 請參考下圖為關於皺眉紋及魚尾紋之的建議注射點：
--	---	---

請參考下圖為皺眉紋之建議注射點：



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。

圖示：C：皺眉肌/P：眉間肌

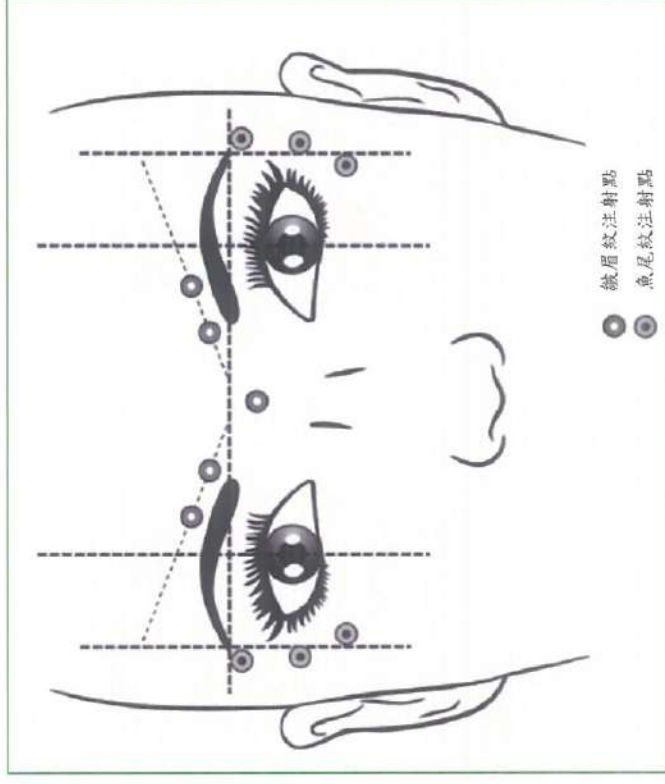
藉由最極端皺眉時觀察及觸診可更容易地定位解剖結構標的。注射前，將拇指或食指固定置於上眼眶骨脊以預防外滲。

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，尤其是當患者有較大的降眉肌(depressor supercilii)。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患的個別反應。

治療間隔時間不應短於每三個月一次。



<更新圖片如上>

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。

圖示：C：皺眉肌/P：眉間肌

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，尤其是當病患人有較大的降眉肌(depressor supercilii)。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患的個別反應。

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。應小心避免注射到顳大肌/顳小肌(<i>zygomaticus major/minor muscles</i>)，以免造成嘴角側邊下垂(<i>lateral mouth drop</i>)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。若第一次療程後治療失敗，可考慮以下的方案作法： • 分析失敗原因，例如注射至不正確的肌肉注射、注射技術不適當、毒素中和抗體的形成； • 重新評估以 Dysport 治療的適當相關性。 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 歲以下之患者病人使用本品改善中度至重度皺眉紋或魚尾紋。 老年人：臨床試驗僅收納 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 200U 單位的溶液。Dysport 如上所述應以肌肉注射給藥。
儼敏多汗症劑量學 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(<i>iodine-starch test</i>)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。當患者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患者之投藥間隔。 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。	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(<i>iodine-starch test</i>)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。當患者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患者之投藥間隔。 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。

4.3 禁忌	本品禁用於已知對 Dysport 所含成份過敏之個例。	本品禁用於已知對 Dysport 所含 主成分或章節 6.1 所列之任何賦形劑過敏者之個例。
4.4 警語及特別注意事項	4.4 警語及特別注意事項 已報告有肉毒桿菌素自注射部位擴散至遠端之不良事件(請參考不良反應欄), 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)。患者在治療劑量下可能出現過度肌肉虛弱。使用最低有效治療劑量或不超過建議劑量可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 必須謹慎的使用, 因此類患者可能會對藥物例如 Dysport 的敏感性增加導致過度肌肉無力。 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、肺炎和/或病患顯著無力。 患者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副作用。當治療的利益多於風險時, 才給予這類病患使用 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患者, 因毒素可能擴散至相關肌肉, 這些症狀可能惡化。當用於有慢性呼吸道疾病之患者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。 請務必提醒患者及其照護者, 當有吞嚥、說話能力或呼吸不順等問題時, 必需立刻就醫。 治療小兒腦性痙攣時, Dysport 限用於 2 歲以上的兒童。 患者若有定型攣縮, 不可使用 Dysport 治療其痙攣。 如同其他肌肉內注射, 若患者其出血時間延長, 須在絕對必要時才可使用 Dysport。不得注射於有感染或發炎的部位。 Dysport 應僅用於單一患者之單一療程。請特別注意注射前藥品之調配及使用之藥液去活化及丟棄之處理。 患者注射 Dysport 後產生抗肉毒桿菌毒素的抗體會發生但罕見。臨床對治療的反應為明顯地降低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, 在注射前須研究患者的面部解剖; 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。 過去曾有 A 型肉毒桿菌素產品曾有過敏反應的病患, 在注射之前應仔細過去對 A 型肉毒桿菌素應納入考量。	4.4 警語及特別使用之注意事項 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(請參考不良反應欄見章節 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)。患者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 必須謹慎的只能在嚴密監測下小心使用。因此這類患者病人可能會對藥物例如 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%。 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、肺炎和/或病患顯著無力虛弱。 患者病人在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副作用。當治療的利益多於風險時, 才給予這類病患使用 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患者病人, 因毒素可能擴散至相關肌肉, 可能導致這些症狀可能惡化。當用於有慢性呼吸道疾病之患者病人曾發生危險的肺內吸入異物 (aspiration) 的罕見案例。 患者使用 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)。 請務必提醒患者病人及其照護者, 當有吞嚥、說話能力或呼吸不順等問題時, 必需立刻就醫。 治療小兒腦性痙攣時, Dysport 限用於 2 歲以上的兒童。 患者病人若有定型攣縮, 不可使用 Dysport 治療其痙攣。 如同其他肌肉內注射, 若患者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。不得注射於有感染或發炎的部位。 Dysport 應僅用於單一患者病人之單一療程。請特別注意注射前藥品之調配和注射(見章節 4.2)及未使用之藥液去活化和丟棄之處理。 患者病人注射 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, 在注射前須研究患者病人的面部解剖; 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。



	考量。相對於治療效益，必須進一步考量過敏反應的風險。	過去對含有A型肉毒桿菌素產品曾有過敏反應的 患者 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。 <u>兒童使用</u> 治療腦性痲痺兒童之相關證據時，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(主要為腦性痲痺)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)。 嚴重腦性痲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。
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	直接或間接影響神經肌肉傳導藥物(如 aminoglycoside, curare-like non-depolarising blockers)可能強化肉毒桿菌素的效果，應小心使用。	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)可能會強化肉毒桿菌素的效果，應小心使用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。
4.6 生育能力、孕婦及授乳	孕婦使用 Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 的資訊有限。動物試驗顯示於引起母體毒性的劑量時會出現生殖毒性(請參考臨床前安全性資料)。 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。 <u>授乳期</u> 目前未知 Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 是否會分佈至人類乳汁。目前尚無有關 Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 分佈至乳汁的動物試驗。因此不建議授乳期間使用 Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex。 生育： 對雄性和雌性大鼠的研究顯示對生育力的影響。(請參考 5.3 節)	4.6 生育能力、孕婦及授乳 孕婦： 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。動物試驗顯示於引起母體毒性的劑量時會出現生殖毒性(請參考臨床前安全性資料)。 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。 <u>授乳期</u> 授乳： 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 Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 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 Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 。 生育能力： 對雄性和雌性大鼠的研究顯示對生育力的會造成影響(請參考 5.3 節)(見章節 5.3)。
4.7 開車或操作機械能力的影響	4.7 開車或操作儀器能力的影響 使用 Dysport 後有發生肌肉虛弱或視覺異常的風險，若有發生，會暫時性的損害開車或操作儀器的能力。	4.7 開車或操作儀器機械能力的影響 使用 Dysport 後有發生肌肉 虛弱 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 儀器 機械的能力
4.8 不良反應	一般性	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(參見 4.4 節)。產品上市後也有過敏反應的通報。

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 > 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。

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患，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，不良反應發生的頻率 - 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
	不常見	四肢疼痛
全身性異常和投藥部位狀況	不常見	乏力

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



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(參見 4.4 節)。產品上市後也有過敏反應的通報。

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 > 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。

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患，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
	不常見	四肢疼痛
全身性異常和投藥部位狀況	不常見	乏力

* 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、瘙癢、紅疹）
外傷、中毒和手術併發症	常見	跌倒

年長患者(≥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%)。

小兒腦性痙攣引起之肌肉痙攣(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
外傷、中毒和手術併發症	常見	跌倒

跌倒和步態異常，可能是控制的肌肉過度虛弱、和/或Dysport局部擴散至控制行走和平衡的其他肌肉所導致。

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、 皮膚 、 瘙癢 、 紅疹 ）
外 損傷、中毒和手術併發症	常見	跌倒

年長患者(≥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%)。

兩歲以上小兒腦性痙攣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
外 損傷、中毒和手術併發症	常見	跌倒

跌倒和步態異常，可能是控制的肌肉過度虛弱、和/或Dysport局部擴散至控制行走和平衡的其他肌肉所導致。

兩歲以上的小兒腦性痙攣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
	常見	肌肉無力、四肢疼痛

肌肉骨骼和結締組織異常	不常見	肌肉疼痛
全身體位狀況	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、注射部位位置腫脹
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
眼睛視力異常	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、肌肉疼痛、四肢疼痛、骨骼肌肉僵硬
	不常見	肌肉萎縮、頸障礙症

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	顏面肌肉無力
	不常見	顏面神經(VII)麻痺
眼睛視力異常	非常常見	眼瞼下垂

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
眼睛視力異常	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、肌肉疼痛、四肢疼痛、骨骼肌肉僵硬
	不常見	肌肉萎縮、頸障礙症

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	顏面肌肉無力輕癱
	不常見	顏面神經(VII)麻痺
眼睛視力異常	非常常見	眼瞼下垂



皮膚和皮下組織異常	常見	複視、眼睛乾澀、流淚增加
	罕見	眼肌麻痺
	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	暫時性面部麻痺（由於臨近注射部位的面部肌肉暫時性麻痺，主要為眉頭麻痺）
	不常見	暈眩
眼睛視力異常	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
	不常見	皮膚搔癢、皮疹
皮膚和皮下組織異常	罕見	蕁麻疹
	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、刺痛和瘀血)
免疫系統異常	不常見	過敏症

皮膚和皮下組織異常	常見	複視、眼睛乾澀、流淚增加
	罕見	眼肌麻痺
	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	暫時性面部麻痺（由於臨近注射部位的面部肌肉暫時性麻痺，主要為眉頭麻痺）
	不常見	暈眩
眼睛視力異常	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
	不常見	皮膚搔癢、皮疹
皮膚和皮下組織異常	罕見	蕁麻疹
	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、刺痛和瘀血腫)
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）
	常見	眼瞼浮腫、眼瞼下垂
眼睛異常	不常見	眼睛乾澀
全身性異常和注射部位狀況	常見	注射部位反應(例如血腫、搔癢及水腫)

腋窩多汗症		腋窩多汗症	
系統器官分類	發生頻率	藥物不良反應	系統器官分類
神經系統異常	常見	暈眩、頭痛、感覺異常、眼瞼不隨意肌收縮	神經系統異常
血管異常	不常見	潮紅	血管異常
呼吸、胸部和縱隔異常	常見	呼吸困難	呼吸、胸部和縱隔異常
皮膚和皮下組織異常	不常見	鼻出血	皮膚和皮下組織異常
肌肉骨骼和結締組織異常	常見	代償性出汗	肌肉骨骼和結締組織異常
	罕見	過敏反應，如皮疹	
	常見	肩膀、上臂和頸部疼痛，肩膀和小腿的肌肉疼痛	
4.9 過量	過量可能導致遠端及深部神經肌肉痲痺。過量可能導致增加神經毒進入血液流動的危險，並且可能造成與口服肉毒桿菌中毒相關的併發症(例如：吞嚥困難和言語障礙)。 若因過量引起的呼吸肌肉痲痺可能會需要輔助呼吸。並沒有專有的解毒劑，也不應預期著解毒劑的效益，建議行給予一般支持性治療。對使用過量的患者，應監控其肌肉過度虛弱及肌肉痲痺(paralysis)的任何症狀。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，患者應接受數週醫療監控其肌肉過度虛弱及肌肉痲痺的症狀。		
5. 藥理特性 5.1 藥效動力學特性	歸類為其他肌肉鬆弛劑，週邊作用者。 ATC code: M03AX01 A型肉毒桿菌素一血凝集素複合物乃經由在突觸前乙醯膽鹼釋出位置的附近之作用，而阻斷神經肌肉接合處的膽素性傳遞。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的膽素性傳遞或神經節後的交感神經性傳遞。 此毒素作用的初步是迅速且強烈地突觸前神經膜結合，然後是融合作用，此時毒物通過突觸前神經原膜，但尚未導致痲痺，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痲痺。 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。		

成人上肢痠痛

一項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗，對 Dysport 治療上肢痠痛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%)而上肢痠痛的病患。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：

	第 4 週		
	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)平均變化	-0.3	-1.2**	-1.4**
對治療反應的 PGA LS 平均值	0.7	1.4*	1.8**
MAS 的腕屈肌肌肉張力，自基期開始的 LS 平均變化	-0.3 n=54	-1.4** n=57	-1.6** n=58
MAS 的指屈肌肌肉張力，自基期開始的 LS 平均變化	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73
MAS 的指肘屈肌肌肉張力，自基期開始的 LS 平均變化	-0.3 n=56	-1.0* n=61	-1.2** n=48
MAS 的肩伸肌肌肉張力，自基期開始的平均變化(1)	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6
	第 12 週		

成人上肢痠痛

一項隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗，對 Dysport 治療上肢痠痛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%)而上肢痠痛的病患。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：

	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，自基期開始的平均變化	-0.3 n=70	-0.9* n=66	-1.2** n=73	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70

	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) 平均變化	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76
對治療反應的 PGA LS 平均值	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 平均變化	-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 平均變化	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70
MAS 的指肘屈肌肌肉張力，自基 期開始的 LS 平均變化	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46
MAS 的肩伸肌肌肉張力，自基 期開始的平均變化(1)	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患的數據有限，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 值 < 0.05；**p 值 < 0.0001；LS = 最小平方

(1) 由於治療肩部肌肉病患的數據有限，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。

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 的指肘 屈肌肌肉張 力，自基 期開始的 LS 平均值變化	-0.4 n=12	-0.6 n=7	-0.7 n=6	0.0 n=12	-0.9 n=7	0.0 n=6
MAS 的肩伸 肌肌肉張 力，自基 期開始的平均 值變化(1)	第 12 週					
MAS 的 PTMG 肌肉張力，自基 期開始的最小平方(LS)平均變化	-0.1 n=75	-0.7** n=76	-0.8** n=76	Dysport (500U) (N=80)	Dysport (1000U) (N=79)	
對治療反應的 PGA LS 平均值	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 平均變化	-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 平均變化	-0.1 n=67	-0.4* n=62	-0.6* n=70			
MAS 的指肘屈肌肌肉張力，自基 期開始的 LS 平均變化	-0.3 n=53	-0.7* n=58	-0.8* n=46			
MAS 的肩伸肌肌肉張力，自基 期開始的平均變化(1)	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患人的數據有限，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。

(下略)

成人下肢痙攣

一項隨機多中心雙盲對照框框試驗評估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個月的患者與腦傷患者(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)。以兩種劑型的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一比目魚肌肌群(gastrocnemius-soleus complex; GSC)。主要療效指標為在第四週以修正版艾許沃斯氏量表(MAS)評估踝關節(膝蓋伸直)的分數。

根據臨床症狀，Dysport分別施打於腓腸肌一比目魚肌肌群，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，以修正版艾許沃斯氏量表(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。

自基期開始的最小平方 (LS)平均變化	第四週		
	安慰劑 (128位)	Dysport (1000U) (125位)	Dysport (1500U) (128位)
MAS (膝蓋伸直)	-0.5	-0.6	-0.8*
*p < 0.05; LS為最小平方			

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。

(下略)

成人下肢痙攣

一項隨機多中心雙盲對照框框試驗評估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個月的患者與腦傷患者(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)。以兩種劑型的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一比目魚肌肌群(gastrocnemius-soleus complex; GSC)。主要療效指標為在第四週以修正版艾許沃斯氏量表(MAS)評估踝關節(膝蓋伸直)的分數。

根據臨床症狀，Dysport分別施打於腓腸肌一比目魚肌肌群，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，以修正版艾許沃斯氏量表(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：

自基期開始的最小平方 (LS)平均變化	第四週		
	安慰劑 (128位)	Dysport (1000U) (125位)	Dysport (1500U) (128位)
-MAS (膝蓋伸直)-	-0.5	-0.6	-0.8*
*p < 0.05; LS為最小平方			

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、生活品質評量等額外的研究指標並未顯示統計上的顯著改善。

本研究完成時，345位病患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，重覆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，可見重覆治療能持續改善療效指標（修正版艾許沃斯氏量表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：

疼痛減少、使用行走輔具、生活品質評量等額外的研究指標並未顯示統計上的顯著改善。

本研究完成時，345位病患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，重覆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，可見重覆治療能持續改善療效指標（修正版艾許沃斯氏量表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)}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= 0.074

Dysport 40 單位、80 單位及 120 單位治療組其正常活動比例值 (PNA value) 自基準期的中位數變化於第 4、8、及 12 週統計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 Units (N=31)	Dysport 80 Units (N=31)	Dysport 120 Units (N=31)
治療後出現治療相關不良事件的患者	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患者	n (%)	3 (12)	16 (52)	23 (74)	26 (84)

兩歲以上且可行走的腦性麻痺兒童患者因局部性痙攣出現動態性關節屈

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=0.074>0.001

Dysport 40 單位、80 單位及 120 單位治療組其於第 4、8、及 12 週時正常活動比例值 (PNA value) 自基準期的中位數變化於第 4、8、及 12 週統計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 Units (N=31)	Dysport 80 Units (N=31)	Dysport 120 Units (N=31)
治療後出現治療相關不良事件的患者	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患者	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患者因局部性痙攣出現動態性關節屈

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痙攣的腦性麻痺兒童患者。受試者納入標準為修正版艾許沃斯氏量表 (MAS) 2 級以上、未曾接受肉毒桿菌毒素治療的惠者，共收納 235 位患者。受試者在研究中接受以下治療：Dysport 10U/kg/腿、Dysport 15U/kg/腿或安慰劑。其中有 41% 的病惠接受雙側治療，所以這些惠者的 Dysport 總劑量為 20U/kg/腿或以修正版艾許沃斯氏量表 (MAS) 評估踝部足底屈肌相對於基準值的平均變化，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。病患會接受至少 12 週的治療後追蹤，最長可達 28 週。完成本研究時，病患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斯氏量表分數變化，以及第四週與第十二週的醫師整體性評估與目標達成量尺 (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，相較於基礎值的最小平方平均變化			
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 *

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痙攣的腦性麻痺兒童患者。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惠者，共收納 235 位惠者。受試者在研究中接受以下治療：Dysport 10U/kg/腿、Dysport 15U/kg/腿或安慰劑。其中有 41% 的病惠接受雙側治療，所以這些惠者的 Dysport 總劑量為 20U/kg/腿或以修正版艾許沃斯氏量表 (MAS) 評估踝部足底屈肌相對於基準值的平均變化，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。病患會接受至少 12 週的治療後追蹤，最長可達 28 週。完成本研究時，病患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斯氏量表 (MAS) 分數相較於基準期的變化，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，相較於基礎值的最小平方平均變化			
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，以目標達成量尺評估進展。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%）。	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位病患進入一項開放式延伸研究（Y5552120-147），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）及近端肌肉（腿後肌群與髖內收肌群）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。	本研究完成時，216位病患進入一項開放式延伸研究（Y555-52120-147），他們可根據臨床需求再次接受治療。遠端肌肉（腓腸肌、比目魚肌與腿後肌）及近端肌肉（腿後肌群與髖內收肌群）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。 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）	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。 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）

		試驗組	
		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
^a LS=最小平方			
^b PTMG：主要目標肌肉群			
^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。			
^d p<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	Dysport



	2 U/公斤 (N=68)	8 U/公斤 (N=69)	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

^a LS=最小平方

^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。

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患有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位病患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。其餘病患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患用力皺眉時以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患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13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。

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%的病患（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），而對照組病患只有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治療的病患只有17%（32/190）仍對治療有反應，而同對照組病患只有1%有反應（1/92）。病患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）。根據研究人員在病患用力皺眉時的評估結果，在第三期雙盲對照組試驗Y-97-52120-719中出現改善2分的病患比例是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患只有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治療的病患只有71%對治療有反應（125/177），而對照組病患只有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天要求病患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治療的病患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。

皺眉紋

在臨床研究中，2032位具有中度到重度皺眉紋的病患有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位病患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。其餘病患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患用力皺眉時以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患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13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。

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%的病患（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），而對照組病患只有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治療的病患只有17%（32/190）仍對治療有反應，而同對照組病患只有1%有反應（1/92）。病患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）。根據研究人員在病患用力皺眉時的評估結果，在第三期雙盲對照組試驗Y-97-52120-719中出現改善2分的病患比例是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患只有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治療的病患只有71%對治療有反應（125/177），而對照組病患只有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天要求病患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治療的病患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患接受每側30U的Dysport建議劑量治療。這些病人中有一項第三期、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第4週有治療反應的病患比例，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 ($p \leq 0.001$)。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 ($p \leq 0.010$)，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患，這些病患的症狀已持續超過一年，且無法以標準治療改善症狀。病患的一側腋下注射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%的病患達到低於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 ± 28毫克/分鐘，且83.4%的病患達到低於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%的病患達到低於50毫克/分鐘的絕對流汗速率。



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患，這些病患的症狀已持續超過一年，且無法以標準治療改善症狀。病患的一側腋下注射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%的病患達到低於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%的病患達到低於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%的病患達到低於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。 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。 生殖毒性試驗：於懷孕的大鼠及兔子每日肌肉注射 Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 劑量分別為 6.6units/kg (總累積劑量 42 units/kg)，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 clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 顯現無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 29.4units/kg U/公斤劑量下肌肉癱瘓—而減少交配及，雌鼠在每週 20units/kg U/公斤劑量下增加的著床失敗增加 (見章第 4.6)。 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 注射入免眼睛，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微遲緩（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 型毒素與血凝集素複合物的作用機制有關。	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。 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。 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 6.6units/kg U/公斤 (總累積劑量 79 units/kg U/公斤) 及 3.0 units/kg U/公斤 (總累積劑量 42 units/kg 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 clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 顯現無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 29.4units/kg U/公斤劑量下肌肉癱瘓—而減少交配及，雌鼠在每週 20units/kg U/公斤劑量下增加的著床失敗增加 (見章第 4.6)。 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 注射入免眼睛，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微遲緩（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 型毒素與血凝集素複合物的作用機制有關。
5.3 臨床前安全性資料		
6. 藥品特性	不相容性 本品不可與其他藥物混合使用(用法用量欄中所提及之藥品除外)。 除用法用量欄所提及之藥品除外，沒有與其他藥品之不相容性研究。 儲架期 原包裝成品勿超過盒上標示之有效期限。	6.1 賦形劑 人類白蛋白 乳糖 6.2 不相容性 因為缺乏相容性試驗，本品不可與其他藥物混合使用(用法用量欄中所提及之藥品除外)。 6.3 架儲期 原包裝成品勿超過盒上標示之有效期限。

	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。 保存時注意事項 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，並且不得給予患者自行保存。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。 外觀及包裝 包裝及容器的特性 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。 內容物 白色凍晶粉末供配製後使用。	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。 6.4 儲存的保存時特殊注意事項 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，並且不得給予患者自行保存。 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。 外觀及包裝 包裝及容器的特性 6.5 容器材質和內容物 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。 內容物 白色凍晶粉末供配製後使用。 原產國行銷權所有者： Ipsen Ltd, 190 Bath Road, Slough Berkshire, SL1 3XE, UK 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) 2018 09 修訂
其他資訊	原產國行銷權所有者： Ipsen Ltd, 190 Bath Road, Slough Berkshire, SL1 3XE, UK 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) 2018 09 修訂	原產國行銷權所有者： Ipsen Ltd, 190 Bath Road, Slough Berkshire, SL1 3XE, UK 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) 2018 09 修訂 版本日期 2020年7月27日 (UK SmPC) (TFDA 核定本: 2021/09/15)



