

瑞得喜植入劑

RADIESSE® Injectable Implant

醫師使用說明書

許可證字號:衛署醫器輸字第019007號

注意: 使用前請務必詳閱原廠之使用說明書並遵照指示使用。

注意: 台灣醫藥相關法規的規定限制本項醫療器材僅供持有執照的醫師售賣或使用
產品規格:, 0.8cc, 以及1.5cc。

Rx ONLY

產品說明

RADIESSE (瑞得喜) 植入劑是一種滅菌, 無熱原因子, 半固體, 黏稠狀的植入劑, 它的主要成分是人工合成 Calcium Hydroxylapatite (CaHA, 氫氧磷灰石鈣) 懸浮於滅菌注射用水, 甘油和 Sodium Carboxymethylcellulose (羧甲基纖維素鈉) 的凝膠載體中。RADIESSE (瑞得喜) 植入劑 (1.5cc和0.8cc) 含有CaHA的顆粒大小範圍在25-45微米。RADIESSE植入劑應使用25-27號針頭注射。

主要用途/適應症

RADIESSE (瑞得喜) 植入劑為矯正中度至重度臉部皺紋和皺摺 (如鼻唇溝) 的皮下植入劑, RADIESSE (瑞得喜) 植入劑亦可用於修復和/或矯正由於人類免疫缺乏病毒而產生臉部脂肪萎縮 (lipoatrophy) 現象的病人。

使用禁忌

- RADIESSE (瑞得喜) 植入劑禁止使用在有過敏性病史而有嚴重的過敏顯示的病人, 或者有多種嚴重的過敏性存在或病史。
- RADIESSE (瑞得喜) 植入劑不可使用在對任何成分會產生過敏的病人。
- 患有出血疾病者禁用RADIESSE (瑞得喜)。

警告事項

- RADIESSE (瑞得喜) 進入血管中可能導致血管栓塞、血管堵塞、局部缺血或梗塞。注射軟組織填充劑時要特別小心, 例如緩慢注射RADIESSE (瑞得喜), 並施加必要的最少壓力。已有報告於臉部注射軟組織填充物到血管內導致相關的罕見但嚴重的不良反應事件, 包括暫時性或永久性的視力障礙、失明、腦缺血或腦出血, 導致中風、皮膚壞死和其下的臉部結構損害。若病人出現任何以下症狀, 立即停止注射, 包括視力變化、中風徵兆、皮膚發白、或手術過程中或手術短時間後不尋常的疼痛。若發生血管內注射, 病人應即時接受醫療照護, 並盡可能由適當的醫護人員專家進行評估。
- 病人在其治療部位或附近皮膚有發炎或感染時應延緩RADIESSE (瑞得喜) 植入劑的注射直到發炎或感染的過程得到控制。
- 目前已知病人對注射過程產生的反應主要包括短期 (也就是<7天) 的瘀傷, 發紅和腫脹。欲明瞭細節請參考本說明書中「不良反應」章節。
- 應特別小心避免注射進入血管。輸入脈管系統內可能會造成血管堵塞或引起梗塞或栓塞, 從而導致局部缺血、壞死或損傷。已有發生在唇部、鼻子、眉間或眼部的通報案

例。使用其他注射劑時所發生的併發症顯示，用力注射進入眉間和鼻子的淺層皮膚血管可能會導致逆行進入視網膜動脈，從而造成血管阻塞。

- 避免過度矯正（過度填充）病人的輪廓。RADIESSE（瑞得喜）植入劑的治療效果會讓病人的皺紋或皺折在幾週內逐漸改善（詳情請見「病人治療」）。
- 本產品用於唇部的安全性和有效性尚未確定。目前已有關於伴隨使用RADIESSE（瑞得喜）植入劑注射唇部產生小結節的報告被發表。

注意事項

- 為了將潛在併發症的風險降至最低，RADIESSE（瑞得喜）只能由具有適當訓練、經驗以及對注射部位及周圍有解剖學知識的醫護人員使用。
- 為了將潛在併發症的風險降至最低，醫護人員應充分熟習本產品、產品教材以及完整仿單。
- RADIESSE（瑞得喜）植入劑的 Calcium Hydroxylapatite（CaHA）顆粒是不容輻射線透過的，因此在電腦斷層掃描（CT Scan）下清楚可見，而在標準或一般的X射線攝影下則有可能可見。在58位病人的X射線攝影研究中並未顯示RADIESSE（瑞得喜）植入劑可能掩飾不正常的組織，或在電腦斷層掃描（CT Scan）下被判斷為腫瘤。病人應被告知RADIESSE（瑞得喜）植入劑不容輻射線透過的特性，如此病人才能夠告知他們的醫護照顧人員以及放射線診斷醫師。
- 建議醫護人員在治療前與病人討論軟組織注射的所有潛在風險，並確保病人瞭解潛在併發症的徵兆及症狀。
- 用於患有人類免疫缺乏病毒的病人時應由具有矯正此類患者面部容積流失專門技術的醫護照顧人員在詳讀產品、產品教育資料以及完整的醫師使用說明書後方可注射。
- 產品包裝僅供單一病人使用。不可再滅菌。如發現包裝被打開或破壞則不可使用。如發現注射針筒的尾端帽套或注射針筒的推桿不在正確位置上不可使用。
- RADIESSE（瑞得喜）植入劑超過三年的長期安全性和有效性在臨床試驗中尚未研究。
- RADIESSE（瑞得喜）植入劑用於有癩瘤（keloid）形成和肥厚性疤痕體質的病人上之安全性尚未研究。
- 如同所有經皮手術，RADIESSE（瑞得喜）植入劑注射可能會帶來感染的危險。使用時應遵循有關注射式植入材料的標準注意事項。
- RADIESSE（瑞得喜）植入劑使用在懷孕期間、哺乳中的女性或18歲以下的病人的安全性尚未確定。
- 使用抗凝血劑類藥物（如阿斯匹靈或warfarin）的病人接受任何注射時，其接受注射的部位可能產生較嚴重的瘀傷或出血。
- 當有可能接觸到病人體液時應遵守標準注意事項。注射中必須以無菌技術處理。
- 注射完成後，注射針筒和針頭有潛在性的生物危險。使用過的針筒及針頭的管理和處理應遵循標準的安全作業程序以及符合地方政府、州政府和聯邦政府的規定。
- 病人應被告知在治療後約24小時內或直到任何腫脹或發紅消散前需減少暴露在大量陽光下或暴露在高熱下。
- 應用於眶骨膜部位的安全性和有效性尚未確定。
- RADIESSE（瑞得喜）植入劑與其他藥物或其他植入劑的交互作用尚未有研究。

- RADIESSE (瑞得喜) 植入劑合併皮膚治療 (例如脫毛、紫外線照射或雷射、機械或化學換膚手術) 的安全性尚未在對照臨床試驗中得到評估。
- 如在使用RADIESSE (瑞得喜) 植入劑處理後根據皮膚反應考慮雷射治療、化學換膚或任何其他手術，有可能在植入部位誘發炎症反應。如果採用此類手術後，在皮膚完全癒合之前使用RADIESSE (瑞得喜) 植入劑，同樣可能在植入部位誘發炎症反應。
- 為避免針頭損壞，請勿嘗試拉直彎曲的針頭。將其丟棄，並用備用針頭完成手術。
- 請勿給用過的針頭加蓋。用手去加蓋是一種危險的做法，應避免。
- 對發生過皰疹的病人注入RADIESSE (瑞得喜) 可能重新引發皰疹。

不良反應

A. 鼻唇溝

表1-4包含在四個美國研究地區所進行的隨機抽樣對照研究中117位病人的不良反應。在此研究中，病人在臉部的一邊接受RADIESSE (瑞得喜) 植入劑和在臉部的另一邊接受膠原蛋白真皮植入劑 (collagen dermal implant) 作為對照。治療後14天內紀錄於病人日記中的不良反應列於表1和表2中。醫師所報告的不良反應是由研究者和病人在超過二週日記所作的報告。這些不良反應列於表3及表4。

表1. 不良反應

根據病人日記，至少有一項不良反應的病人數
按照不良反應類型N=117

不良反應類型	RADIESSE® (瑞得喜) 徵狀報告 總數N(%)	對照組 徵狀報告總數 N(%)
Ecchymosis 瘀斑	74 (63.2)	50 (42.7)
Edema 水腫	81 (69.2)	62 (53.0)
Erythema 紅斑	78 (66.7)	84 (71.8)
Granuloma 肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)
Needle Jamming 針刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodule 小結節	1 (0.9)	1 (0.9)
Pain 疼痛	33 (28.2)	26 (22.2)
Pruritis 搔癢	21 (18.0)	24 (20.5)
Other* 其他*	35 (29.9)	26 (22.2)

*「其他」對於RADIESSE (瑞得喜) 植入劑和對照組二者的不良反應包括痛處，麻木，外形不規則，觸痛及異常敏感。沒有外形不規則的不良反應被鑑定為小結節或肉芽腫。

共有9位病人報告12項影響全身的不良反應。這些不良反應沒有一項是與RADIESSE (瑞得喜) 植入劑或對照組有關，包括緊急膽囊外科手術，胸痛，胸部植入劑的曝露和感染，胃腸炎，子宮纖維肌瘤，頭痛，舌頭和嘴唇灼熱和麻木，舌頭潰瘍和疲勞。

表2. 病人報告的不良反應

按照不良反應類型

不良反應類型	RADIESSE® (瑞得喜) 徵狀報告 總數N(%)	對照組 徵狀報告總數 N(%)	RADIESSE® (瑞得喜) 天數				對照組 天數			
			1-3 N(%)	4-7 N(%)	8-14 N(%)	>14 N(%)	1-3 N(%)	4-7 N(%)	8-14 N(%)	>14 N(%)
Ecchymosis 瘀斑	91 (60.3)	60 (39.7)	16 (10.6)	37 (24.5)	33 (21.9)	5 (3.3)	15 (9.9)	29 (19.2)	12 (7.9)	4 (2.6)
Edema 水腫	104 (54.5)	87 (45.5)	34 (17.8)	43 (22.5)	17 (8.9)	10 (5.2)	34 (17.8)	39 (20.4)	10 (5.2)	4 (2.1)
Erythema 紅斑	105 (45.1)	128 (54.9)	39 (16.7)	26 (11.2)	19 (8.2)	21 (9.0)	45 (19.3)	35 (15.0)	16 (6.9)	32 (13.7)
Granuloma 肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Needle Jamming 針刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodule 小結節	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Pain 疼痛	40 (54.8)	33 (45.2)	22 (30.1)	13 (17.8)	4 (5.5)	1 (1.4)	20 (27.4)	10 (13.7)	2 (2.7)	1 (1.4)
Pruritis 搔癢	24 (47.1)	27 (52.9)	15 (29.4)	5 (9.8)	3 (5.9)	1 (2.0)	11 (21.6)	10 (19.6)	3 (5.9)	3 (5.9)
Other* 其他*	52 (56.5)	40 (43.5)	15 (16.3)	7 (18.5)	8 (8.7)	12 (13.0)	8 (8.7)	10 (10.9)	11 (12.0)	11 (12.0)

表3. 醫師報告的不良反應

至少一項不良反應的病人數

按照不良反應類型N=117

不良反應類型	RADIESSE® (瑞得喜) 徵狀報告 總數N(%)	對照組 徵狀報告總數 N(%)
Ecchymosis 瘀斑	0 (0.0)	2 (1.7)
Edema 水腫	5 (4.3)	4 (3.4)
Erythema 紅斑	6 (5.1)	9 (7.7)
Granuloma 肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)
Needle Jamming 針刺傷	1 (0.9)	0 (0.0)
Nodule 小結節	0 (0.0)	2 (1.7)
Pain 疼痛	2 (1.7)	1 (0.9)
Pruritis 搔癢	1 (0.9)	2 (1.7)
Other* 其他*	3 (2.6)	3 (2.6)

*「其他」對於RADIESSE (瑞得喜) 植入劑和對照組二者的不良反應包括痛處，麻木，外形不規則，觸痛及異常敏感。沒有外形不規則的不良反應被鑑定為小結節或肉芽腫。

表4. 醫師報告的不良反應

按照不良反應類型N=117

不良反應類型	RADIESSE® (瑞得喜) 徵狀報告 總數N(%)	對照組 徵狀報告總數 N(%)	RADIESSE® (瑞得喜) 天數				對照組 天數			
			1-3 N(%)	4-7 N(%)	8-14 N(%)	>14 N(%)	1-3 N(%)	4-7 N(%)	8-14 N(%)	>14 N(%)
Ecchymosis 瘀斑	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
Edema 水腫	5 (41.7)	7 (58.3)	5 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
Erythema 紅斑	9 (42.9)	12 (57.1)	4 (19.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (14.3)	4 (19.0)	3 (14.3)
Granuloma 肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Needle Jamming 針刺傷	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodule 小結節	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
Pain 疼痛	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritis 搔癢	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
Other* 其他*	4 (50.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)

B. 與人類免疫缺乏病毒有關的臉部皮下脂肪萎縮

在三個美國地區針對100位病人進行的前瞻性開放式研究中，在RADIESSE（瑞得喜）植入劑治療後所紀錄的不良反應列於表8至11。在治療後14天期間在病人日記中報告的不良反應列於表5及表6。醫師所報告的不良反應是由研究者和病人在超過治療二週後所作的報告。這些不良反應列於表7及表8。

表5. 有最嚴重局部不良反應的病人數

根據病人日記報告N = 100

不良反應類型	報告徵狀 之病人	輕度 N(%)	中度 N(%)	重度 N(%)
Ecchymosis 瘀斑	64	34/64 (53.1)	25/64 (39.1)	5/64 (7.8)
Edema 水腫	99	46/99 (46.5)	49/99 (49.5)	4/99 (4.0)
Erythema 紅斑	55	32/55 (58.2)	23/55 (41.8)	0/55 (0.0)
Granuloma 肉芽腫	0	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Nodule 小結節	0	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Pain 疼痛	37	24/37 (64.9)	13/37 (35.1)	0/37 (0.0)
Pruritis 搔癢	21	18/21 (85.7)	3/21 (14.3)	0/21 (0.0)
Other* 其他*	43	27/43 (62.8)	15/43 (34.9)	1/43 (2.3)



*「其他」不良反應包括不屬於上述表格所詳述分類的不良反應。最普遍的「其他」不良反應是外形不規則。另外的「其他」不良反應包括麻木、乾燥、脫皮、灼熱感、白頭粉刺及皮疹。

表6. 根據病人日記紀錄的不良反應持續的時間

不良反應類型	報告徵狀總數	天數			
		1-3 N(%)	4-7 N(%)	8-14 N(%)	>14 N(%)
Ecchymosis 瘀斑	142	29/142 (20.4)	51/142 (35.9)	50/142 (35.2)	12/142 (8.5)
Edema 水腫	430	205/430 (47.7)	153/430 (35.6)	52/430 (12.1)	20/430 (4.7)
Erythema 紅斑	210	114/210 (54.3)	69/210 (32.9)	22/210 (10.5)	5/210 (2.4)
Pain 疼痛	110	54/110 (49.1)	32/110 (29.1)	18/110 (16.4)	6/110 (5.5)
Pruritis 搔癢	54	28/54 (51.9)	9/54 (16.7)	6/54 (11.1)	11/54 (20.4)
Other* 其他*	112	40/112 (35.7)	19/112 (17.0)	18/112 (16.1)	35/112 (31.3)

表7. 最嚴重的局部不良反應

醫師報告的不良反應數N=100

不良反應類型	報告徵狀之病人	輕度 N(%)	中度 N(%)	重度 N(%)
Ecchymosis 瘀斑	3	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	0/3 (0.0)
Edema 水腫	8	8/8 (100.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)
Erythema 紅斑	3	3/3 (100.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)
Granuloma 肉芽腫	0	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Nodule 小結節	0	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Pain 疼痛	2	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)
Pruritis 搔癢	0	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Other* 其他*	26	20/26 (76.9)	6/26 (23.1)	0/26 (0.0)

*「其他」不良反應包括不屬於上述表格所詳述分類的不良反應。最普遍的「其他」不良反應是外形不規則。另外的「其他」不良反應包括麻木、乾燥、脫皮、灼熱感、白頭粉刺及皮疹。

表8. 不良反應的持續時間

醫師報告的不良反應

不良反應類型	報告徵狀總數	天數			
		1-3 N(%)	4-7 N(%)	8-14 N(%)	>14 N(%)
Ecchymosis 瘀斑	5	3/5 (60.0)	0/5 (0.0)	2/5 (40.0)	0/5 (0.0)
Edema 水腫	13	10/13 (76.9)	1/13 (7.7)	1/13 (7.7)	1/13 (7.7)
Erythema 紅斑	4	1/4 (25.0)	2/4 (50.0)	0/4 (0.0)	1/4 (25.0)
Pain 疼痛	4	2/4 (50.0)	0/4 (0.0)	2/4 (50.0)	0/4 (0.0)
Pruritis 搔癢	0	0/0 (0/0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Other 其他	62	27/62 (43.5)	0/62 (0.0)	1/62 (1.6)	34/62 (54.8)

臨床研究

A. 鼻唇溝的臨床資料

研究設計

RADIESSE (瑞得喜) 植入劑在鼻唇溝 (NLFs) 治療的安全性及有效性在一個多中心的前瞻式隨機抽樣的臨床試驗中被評估。病人被隨機抽樣的在一側鼻唇溝接受 RADIESSE (瑞得喜) 植入劑，而在對側的鼻唇溝接受已上市的膠原蛋白 (collagen) 植入劑。

在最初治療時期 (0週, 2週, 4週), 病人可接受高達三次的注射。在每次治療後的二週測量病人鼻唇溝矯正的成效, 如矯正未達最理想, 研究者則使用與最初治療時期相同的程序再次治療鼻唇溝。安全性追蹤在所有注射後一個月和最後一次注射後的三個月及六個月進行。有效性評估在最後一次注射後三個月及六個月進行。由三個事先不知研究設計的評論者, 使用一已經驗證的六點皺紋嚴重度計量表, 獨立自主地評估鼻唇溝受驗者的皺紋的嚴重性。

研究目標

此研究的最主要的有效性目標是在最後一次修補注射 (當時應已經達成理想的矯正) 後三個月由事先不知研究設計的評論者對皺紋嚴重度進行評估得出的 Lemperle Rating Scale (LRS) 分數。此評估經由三位公會認定合格且事先不知研究設計的醫師透過影像的評鑑決定 LRS 分數 (使用有效的六點計量表)。在 LRS 達到 1 的改變被認為是臨床上有意義的。次要的有效性目標包括事先不知研究設計的評論者針對在治療後 6 個月的皺紋嚴重度的評估以及注射物質的容量。

研究人口

總數為 117 位受驗者 (年齡為 31-76 歲) 被隨機抽樣及治療, 而 115 位受驗者 (98.3%) 完成了三個月的最主要有效性評估, 和 113 位受驗者 (96.6%) 完成了六個月的追蹤門診。此研究人口的統計基線提供在表 9。



表9. 病患人口統計，鼻與唇之皺摺

N = 117

年齡 (歲數)	
平均值	54.7
標準差	8.9
最小值	31.0
最大值	76.0
性別	
女性	105 (89.7%)
男性	12 (10.3%)
種族	
美洲印第安人	0 (0.0%)
亞洲人	0 (0.0%)
黑人	2 (1.7%)
高加索(白人)	102 (87.2%)
西班牙裔美國人	11 (9.4%)
其他	2 (1.7%)
吸煙病史	
戒煙	26 (22.2%)
從未吸煙	83 (70.0%)
吸煙	8 (6.8%)

如表9示，此研究記錄佔多數的人為女性，白種人，未吸煙者。

治療物質的注射

在最初治療時期的注射容量詳載於下表10。RADIESSE (瑞得喜) 植入劑的總平均容量是1.2ml而對照組是2.4ml。

表10. 注射物質的總容量(ML)

鼻唇溝N=117

	RADIESSE® (瑞得喜)	對照組
平均值	1.2	2.4
中間數	1.1	2.2
標準差	0.5	0.9
最小值	0.3	0.8
最大值	2.7	4.7

有效性的結果：

表11含有以RADIESSE (瑞得喜) 植入劑治療鼻唇溝及對照組治療鼻唇溝後在基線、三個月、六個月時的平均LRS與其平均值之間的差異。RADIESSE (瑞得喜) 植入劑和對照組的基線分數沒有統計學上的不同。

表 11. RADIESSE® (瑞得喜) 植入劑與對照組平均LRS分數*的比較

鼻唇溝—基線、三個月、六個月

	RADIESSE® (瑞得喜)	對照組	差異
基線	3.4	3.4	0.0
三個月	1.9	3.5	1.6
六個月	2.1	3.4	1.3

*分類等級：0=無皺紋，1=剛開始可見的皺紋，2=淺的皺紋，3=中等深的皺紋，4=深皺紋，相當明顯的稜線，5=非常深的皺紋，過多的皺摺

主要的有效性研究目的

最主要的有效性研究目的是使用平均LRS分數來評估在最後治療後三個月鼻唇溝的矯正結果是否RADIESSE (瑞得喜) 植入劑不遜於對照組。在第三個月，有84.6%經RADIESSE (瑞得喜) 植入劑治療的鼻唇溝得到較對照組至少高1點的分數。有12.8%是相同的得分，以及2.6%得到較對照組至少低1點的分數。RADIESSE (瑞得喜) 植入劑符合在第三個月不遜於對照組的統計標準 ($p < 0.0001$)，然而對照組的分數在第三個月不具有有效性。

次要的有效性研究目的

在第六個月，先前所標示，在RADIESSE (瑞得喜) 植入劑與對照組治療鼻唇溝矯正改善需達到平均1點的差異才算有臨床意義。而至少需有50%的病患經過RADIESSE (瑞得喜) 植入劑治療的鼻唇溝是優於經過對照組治療的鼻唇溝。在達到理想矯正之後六個月，有78.6%的經過RADIESSE (瑞得喜) 植入劑治療的鼻唇溝得分較經過對照組治療者至少高1點的分數。有16.2%是相同的得分，以及5.1%得分較對照組至少低1點的分數。經過RADIESSE (瑞得喜) 植入劑治療的鼻唇溝的平均LRS，當與經過對照組治療的鼻唇溝在第六個月的平均LRS比較時，顯示出優異性 ($p < 0.0001$)。

B. 與人類免疫缺乏病毒有關的臉部皮下脂肪萎縮的臨床資料

研究設計

RADIESSE (瑞得喜) 植入劑用於治療臉部皮下脂肪萎縮的安全性及有效性在一個有100位患有與人類免疫缺乏病毒有關的臉部皮下脂肪消失的病人的多中心前瞻式開放的臨床實驗中被評估。病人接受最初治療 (最初注射及當需要時一個月後的補充注射)。六個月後，所有的病人被評鑑是否需要作一修補注射。有效性評估從最初治療第三、六、十二個月按以下方式進行：藉由 Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) 分級，面頰皮膚厚度測量和病人滿意度評估。安全性藉由十二個月內的不良反應的記錄來評估。

研究目標

此研究的最主要目標是藉由在GAIS基線的改變評估在治療後三個月的皮下脂肪萎縮的矯正。GAIS是五級分級計算(改善非常多、改善許多、有改善、沒改變和變壞)。此研究的主要目標是藉由比較在GAIS基線的改變評估在治療後六個月臉部皮下脂肪萎縮的矯正，以及藉由比較在面頰皮膚厚度在治療後三和六個月和基線的改變。

9. 20
利
章
翰
管

研究人口

臨床研究的要求標準是病人需為人類免疫缺乏病毒 (HIV) 陽性反應者，其CD4數為 $\geq 250/\text{mm}^3$ ，和病毒負載量 (virus load) 為 ≤ 5000 copies/ml，已接受過HAART治療至少三年，有與人類免疫缺乏病毒有關的臉部皮下脂肪萎縮，在臉部皮下脂肪萎縮嚴重度分類表 (Facial Lipoatrophy Severity Scale) 中是二，三或四級，年齡至少18歲；簽署有手術自願書，瞭解及履行在12個月的追蹤期間不接受任何其他影響臉部皮下脂肪萎縮的面頰手術或治療的義務，以及瞭解和履行可以合理配合所有的計劃追蹤門診的義務。

臨床研究的排除標準是已知有出血疾病的病人 (例如：血小板減少症，血小板功能不足，或血管性血友病)，已接受或預期接受抗血小板劑、抗凝血劑、血栓溶解劑、維生素E、抗發炎劑、干擾素或強體松，從手術一週以前到手術一個月後，接受系統性或局部的皮質類固醇或合成類固醇；有另外的醫學情況將其排除參與研究或建議作愛滋病診斷 (例如，卡波西氏肉瘤、再發性感染、再發性肺炎)，已接受過矽化物注射或非膠原蛋白的臉部組織填充劑，移植或任何其他在面頰部位的外科手術，在過去6個月內有注射膠原蛋白在面頰部位，已接受非處方皺紋產品 (例如alpha-hydroxy acids) 或在研究之前4星期內接受處方治療 (例如Renova、Retin-A、微晶換膚、化學換膚)，或在研究期間計劃接受這些產品以及/或治療或是有面部毛髮會影響評估臉部皮下脂肪萎縮的鑑定力，有形成癍瘡的病史，正在懷孕或哺乳或未使用可靠的生育控制，可能懷孕的女性以及已被列入其他可能互相干擾的研究中的患者。

研究結果

人口統計/注射資料：

此研究列入一主要為多種族且非吸煙者的男性人口 (4%)，其平均年齡為48歲。44%的病人在黑人、西班牙裔美國人或亞洲人。56%是白種人。51%的病人的Fitzpatrick Skin分數為IV、V 或VI。所有的治療是使用25號1/2英吋的針頭。作為最初治療，平均最初注射容量為4.8ml。如果需要，在第一個月後追加1.8ml (85%的病人在第一個月後被治療)。在第六個月，平均修補容量是2.4ml (89%的病人)。4%的病人只接受一次治療，18%的病人接受總共二次的治療，而78%的病人接受總共三次的治療。無病人接受超過三次的治療。

有效性結果：

一最新的GAIS分級被紀錄於三個月及六個月 (見表12)。

表12. GAIS分級

病人數%	三個月 N = 100	六個月 N = 98
改善非常多	26%	7%
改善許多	72%	86%
有改善	2%	7%
沒改變	0%	0%
變壞	0%	0%
總計	100%	100%

病患的左邊和右邊臉頰的面頰皮膚厚度在基線、三個月及六個月測量 (見表13)。

表13. 面頰皮膚厚度測量

	基線	三個月			六個月		
	平均值 (N=100)	平均值 (N=100)	Δ與基線的 差異	p-機率值	平均值 (N=97)	Δ與基線的 差異	p-機率值
左 臉頰	4.7mm	7.3mm	2.6mm	<0.0001	7.1mm	2.4mm	<0.0001
右 臉頰	4.9mm	8.0mm	2.1mm	<0.0001	7.5mm	2.7mm	<0.0001

病患提供在三個月及六個月對五個針對病患滿意度問卷問題的回答（見表14）。

表14. 病患滿意度評估

	三個月 N=100	六個月 N=98
	是	是
您願意推薦使用Radiesse®（瑞得喜）治療嗎？	99%	99%
Radiesse（瑞得喜）治療對您有好處嗎？	100%	100%
自接受Radiesse（瑞得喜）治療您感覺更有吸引力嗎？	98%	98%
自接受Radiesse®（瑞得喜）治療您的情緒較安寧幸福嗎？	91%	96%
自接受Radiesse®（瑞得喜）治療讓您對外表是否更有信心？	98%	98%

Radiesse（瑞得喜）植入劑的短期及長期放射線攝影評估

Radiesse（瑞得喜）植入劑含有放射線無法透過並且懸浮在水基質凝膠中的Calcium Hydroxylapatite（氫氧磷灰石鈣）顆粒（25-45微米）。因此，在對與人類免疫缺乏病毒有關的臉部皮下脂肪萎縮及鼻唇溝進行治療後，實施放射線攝影研究來評估在經由短期及長期追蹤病人使用Radiesse（瑞得喜）植入劑在放射線照射下的外觀。放射線攝影評估包括標準的、一般的放射線攝影及電腦斷層掃描(CT Scan)。X光放射線攝影及電腦斷層掃描(CT Scan)由二位事前不知試驗設計並持有執照的放射線醫師來評鑑。這些病患包括在最初注射後立即評估的病人和在最初注射後至少12個月的病人以及植入不同容量的病人。

有三組病患其總數58位病人加入此研究。Radiesse（瑞得喜）植入劑被二位評鑑者判定可透過X光放射線攝影目視所見。但是當植入劑確實存在時，X光對它存在與否的判讀為不明確。這可能是由於在一些病患中注射的Radiesse（瑞得喜）植入劑的量較少，以及X光影像的靈敏度不足以測知小量的植入劑。當與X光攝影比較時，Radiesse（瑞得喜）植入劑較容易被電腦斷層掃描所目視；而電腦斷層掃描的結果在二位評鑑者之間的判讀較一致。當在注射之後立刻採取影像時Radiesse（瑞得喜）植入劑較容易被目視，當在注射後幾個月（至少12個月）採取影像也可看到。如同所期望的當目視檢查Radiesse（瑞得喜）植入劑時，與X光攝影比較，電腦斷層掃描能提供較好的影像效果。

上市後監視

本品於上市後，發現的不良事件如下所列，由於上市後的不良事件是來自非特定大小的族群主動通報的結果，因此並不一定能夠確實估算發生率，或確立與本品的因果關係。綜合考量事件的嚴重程度、通報頻率、與本品的可能因果關係，列出以下的事件：感染、蜂窩性組織炎、膿皰症、失去療效、注射劑移位、過敏反應、急性過敏、蕁麻疹、皮疹、搔癢、血管水腫、發炎、壞死、肉芽腫、結節、硬結、紅斑、肌膚變色、膿皰、皮膚蒼白、掉髮、感覺異常、下垂、疼痛、頭痛、腫脹、不對稱、膿瘍、皰疹感染（包括單純皰疹及帶狀皰疹）、血腫、皮膚變白、起水泡、暈眩、圍裙狀突出物、類流感症狀、格林巴利症候群 (Guillain-Barre syndrome)、呼吸急促、缺血反應、淋巴增生、噁心、心包膜炎、形成疤痕、對冷敏感、血管阻塞、血管損傷、眼部缺血、複視、視力受損/失明、臉部肌肉麻痺、貝爾氏麻痺。

曾有報告以下不良反應之處置方式：抗生素、抗發炎劑、皮質類固醇、抗組織胺、止痛劑、按摩、熱敷、切除、引流與手術。這些資訊並不構成且不作為醫療建議，關於如何治療不良反應或詳盡的處置措施清單的建議。醫師應依據個別病人情況進行評估，且依據醫師的專業經驗獨立決定適合其病人的處置方式(若有的話)。

下列不良事件乃是源自美國及美國之外的RADIESSE (瑞得喜) 植入劑上市後監視報告，最常通報的嚴重不良事件(發生頻率超過5例通報事件)為組織壞死、過敏反應、水腫和感染。這些嚴重不良事件的說明如下：

- 在組織壞死之前，通常會先出現注射時疼痛及皮膚發白的現象，並伴有刺痛或刺痛合併瘀青、發紅及腫脹的現象。組織壞死開始發生的時間範圍可由注射時立即發生乃至注射後12天。組織壞死的治療通常包括合併使用硝化甘油軟膏/血管擴張劑、ibuprofen、acetaminophen或aspirin、抗生素、類固醇、非類固醇創傷治療藥膏、以及熱敷。就可取得資料的病例而言，患者在最後一次接觸時都已完全復原或正在復原當中，且疤痕極小或未留下任何疤痕。有少數病例須諮詢整形外科醫師，並可能須接受切除與重建的手術，藉以矯正組織壞死所造成的缺陷。
- 過敏反應的特徵為發癢及嚴重腫脹，包括臉部與舌頭腫脹。開始發生的時間範圍可由注射後立即發生乃至注射後2天。過敏反應通常都是使用抗組織胺劑和類固醇治療。有些病例須住院治療。所有發生過敏反應的患者都可恢復正常。
- 曾有發生嚴重水腫的報告，開始發生的時間範圍為1天至3週(和形成結節有關的發炎反應)。治療的方式通常包括投予抗生素抗、組織胺劑和類固醇。有一些病例是到急診中心就醫或接受住院治療。這些事件通常在1到2天內便會消退，但有少數患者因復發感染而發生間歇性水腫或持續性水腫。就可取得資料的病例而言，大部份患者都已完全復原或正在復原當中。
- 常發現的感染為蜂窩性組織炎，並伴有腫脹、區域組織變硬、發紅、膿皰及疼痛的現象。感染開始發生的時間範圍為1天至2個月，且通常持續2天，但有一個病例持續了6個月。感染通常都是使用抗生素治療。就可取得資料的病例而言，患者有完全復原或正在復原當中。有少數患者出現可能須進行矯正手術的疤痕，或是出現感染部位變色的現象。



治療的特殊性

在治療前，應評估病人的治療適合性和病人止痛的需求。使用RADIESSE（瑞得喜）植入劑治療的結果在病人之間是不同的。在一些案例中依據缺陷的大小及病人的需求，可能需要其他治療。

使用說明

一般

下列是皮下注射需要的操作方式：

- RADIESSE（瑞得喜）植入劑針筒
 - 25-27號針頭配上Luer氏鎖緊裝置
1. 使用標準方法為病人作皮下注射準備。治療注射部位應該作記號而且做適當的消毒。由醫師決定是否在注射部位做局部或表面麻醉。
 2. 在皮下注射之前，需準備RADIESSE（瑞得喜）植入劑針筒和注射針頭。一支新注射針頭使用於每一支針筒，或同一支注射針頭可以使用於每一支新的針筒。
 3. 從包裝盒中取出鋁箔包。在有刻度標示處撕開鋁箔包（標記1和2），從鋁箔包中取出針筒。為了滅菌消毒鋁箔包內存有少量濕氣是正常的，這不是有缺陷產品的象徵。
 4. 將針頭包裝剝開或扭開以露出輪鞘。若使用非此包裝提供的其他針頭，請依照該針頭所提供的說明進行操作。
 5. 在連接針頭之前，先把針筒末端的Luer氏針筒蓋子取下。然後針頭的Luer氏鎖緊裝置可以栓緊在RADIESSE（瑞得喜）植入劑的注射針筒上以確保針劑不受污染。丟棄針頭包裝。針頭必須和裝RADIESSE（瑞得喜）植入劑之注射針筒安全地束緊。假如RADIESSE（瑞得喜）植入劑溢出在Luer氏鎖緊裝置的表面，這時需要以消毒的紗布擦拭乾淨。慢慢地推送針筒推桿一直到RADIESSE（瑞得喜）植入劑從針頭尖端擠出。如果在Luer氏裝置發現有漏出時，可能需要鎖緊針頭或取出針頭和清潔Luer氏裝置的表面；在最不理想的情況下則需更換注射針筒及針頭。
 6. 設定植入劑最初的位置。硬疤組織和軟骨可能造成治療上的困難或根本無法治療。假如情況許可，當推進注射針頭時應避免透過這些組織類型。
 7. 依據部位的不同以及復原的程度或想要矯正的量，注射量將有不同。RADIESSE（瑞得喜）植入劑應該被注射在皮下。
 8. 使用1:1矯正比例。無需過度矯正。
 9. 針頭傾斜約30度插入皮膚。針頭應該滑入真皮下到達您希望開始注射的點。以非操作中的手應該很容易地即可觸知。
 10. 如果推送推桿時有明顯的阻力，注射針頭可能要輕微地移動使材料較容易安置或可能需要換注射針頭。在鼻唇溝臨床研究中發生過一次針頭阻塞。使用小於27號的針頭較有可能使針頭阻塞。

106. 9.

福
奇縫
(器車
藥物

11. 推送針頭進入皮下到開始注射的位置。小心地推RADIESSE (瑞得喜) 植入劑針筒的推桿開始注射，而以針頭抽回的方式慢慢地注射材料成直線狀。持續依線狀將材料植入，直到想要矯正的目標完成為止。
12. 在您抽回針頭時，以緩慢、持續、平均的壓力應用在針筒推桿上注射植入劑。此植入劑材料應完全由軟組織包圍，才不會留下圓球狀的沉澱。注射部位可能視需要按摩，以使植入劑達到均勻分佈。
13. 使用一次並根據當地安全標準丟棄。

病人輔導資訊

參考RADIESSE (瑞得喜) 植入劑病人資訊指南。

儲存

RADIESSE (瑞得喜) 植入劑應儲存在攝氏15°C與32°C (華氏59°F與90°F) 之間的受控制室溫內。當儲存在這些溫度時，有效日期是自製造日期起二年。假如超過有效日期後則不可以使用。

處理

使用過的和部分使用過的針筒和注射針頭可能有生物危險，其應該依照我國醫療器材廢棄法相關的醫療器材廢棄法的規定標準來管制和處理。

保證

Merz North America, Inc.保證在製造及設計此產品時已履行了合理的注意義務。

此保證是代替以及排除所有其他未在這裡明白宣佈的保證，是經法律實施或其他狀況表明的或是暗示的，包括但未受限於任何暗示的有銷路性 (MERCHANTABILITY) 保證，或其特殊目的的適應。

此產品的管制和儲存以及有關病患、診斷、治療、外科手術及超出 Merz North America, Inc. 控制的其他物質的因素直接地影響此產品及得自其使用的結果。在此保證下，Merz North America, Inc. 的責任是受限於此產品的代換，而 Merz North America, Inc.將不負責任對因使用此產品而引起任何直接或間接地，偶發或必然的損失、損壞或費用。Merz North America, Inc.既不認定，也不授權任何人為Merz North America, Inc.承擔任何其他或額外與此產品有關的義務或責任。

製造廠名稱: Merz North America, Inc.

製造廠地址: 4133 Courtney St., Suite 10, Franksville, WI 53126 U.S.A.

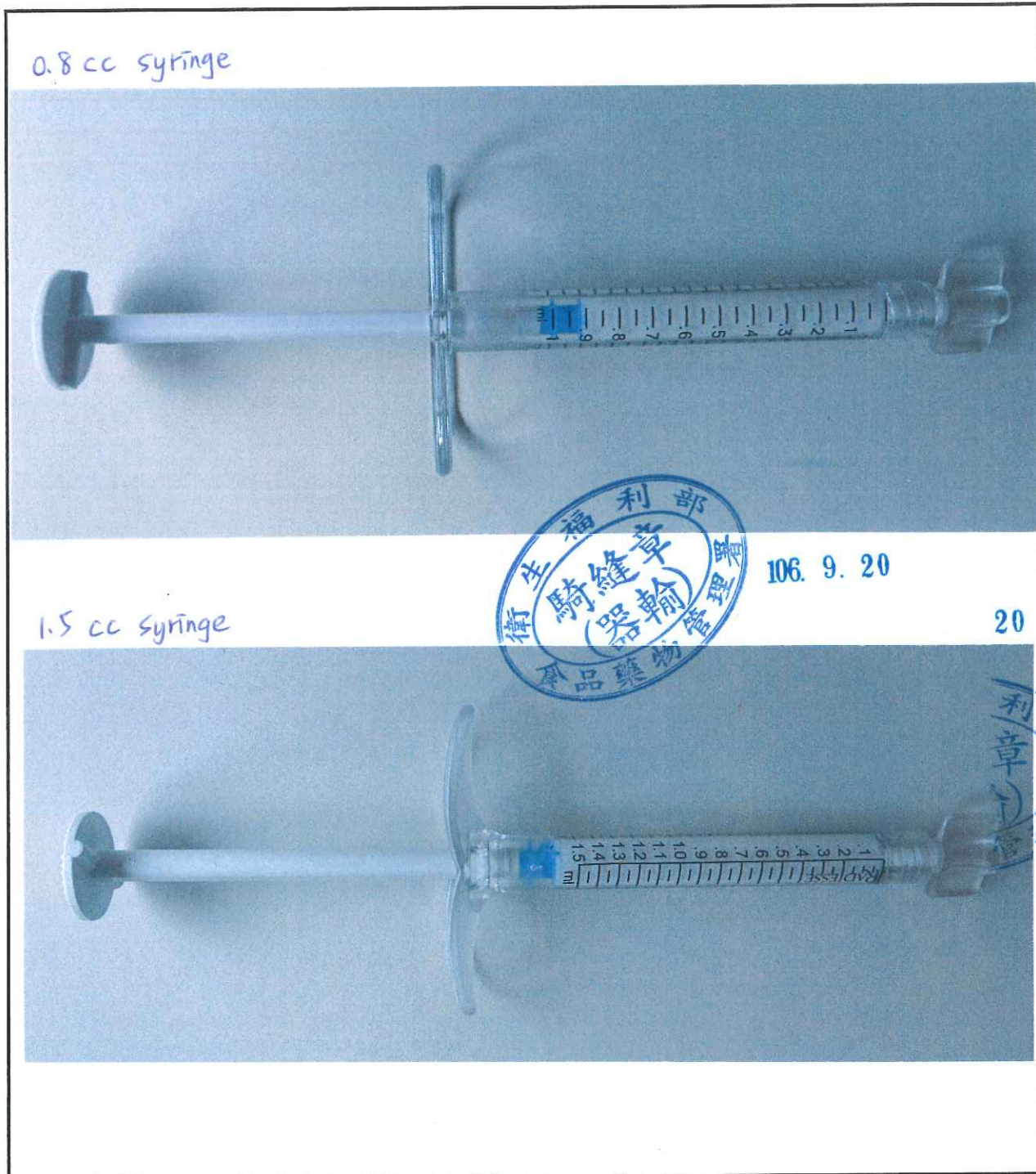
藥商名稱: 新加坡商莫氏亞太有限公司台灣分公司

藥商地址: 依所轄衛生局核定內容刊載

IN00098-02/MM 2017

醫療器材仿單標籤粘貼表

產品中文名稱	瑞得喜植入劑	申請廠商	新加坡商莫氏亞太有限公司台灣分公司
--------	--------	------	-------------------



- ※ 裝訂原廠之仿單、使用說明書及其中文仿單稿、最小包裝、標籤
- ※ 中文仿單稿包括適應症、禁忌症、型號(規格)、產品說明及注意事項等敘述，最後段須加刊製造廠名稱、地址及藥商名稱、地址，如有附件、配件請一併列明
- ※ 仿單標籤等實物過大或印於玻璃金屬容器等不便於黏貼時可將照相影本代替黏貼報核