



*Clostridium botulinum* type A  
toxin-haemagglutinin complex

## 儷緻®注射劑

衛署菌疫輸字第000870號  
本藥限由醫師使用

## 儷緻®注射劑300U

衛署菌疫輸字第000934號  
本藥限由醫師使用

### 1. 品名

儷緻®注射劑  
儷緻®注射劑300U

### 2. 成分含量

#### 活性成份

##### 儷緻®注射劑:

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)

#### 其他成份

白蛋白溶液(Human albumin solution)  
乳糖 (lactose)

### 3. 劑型

凍晶注射劑。

### 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。

#### 4.2 用法用量

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;治療皺眉紋請使用29-30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

小兒腦性痙攣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。

注射的肌肉	Dysport(U) 建議劑量
橈側屈腕肌(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
肱橈肌	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，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。

肌肉	Dysport 建議劑量(U)	每肌肉注射部位數
<b>主要目標肌肉</b>		
比目魚肌	330 - 500U	3
腓腸肌：		
內側頭	100 - 150U	1
外側頭	100 - 150U	1
<b>遠端肌肉</b>		
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 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。

## 兩歲以上兒童的小兒腦性痲痺引起之肌肉痲攣(局部痲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，還有痲攣的嚴重程度、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，雙側下肢則不可超過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痲攣肌肉。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。在臨床研究裡，多數病患於16-22週後再次治療。再次注射時，肌肉痲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用於小兒腦性痲痺引起之肌肉痲攣時，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。

## 痲攣性斜頸

### 劑量學

治療斜頸的建議劑量僅適用於體重正常且無頸部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。

治療痲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。

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)。

側斜頸施以500單位：同側頭夾肌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：頭夾肌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單位到兩側的頭夾肌。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用於兒童痲攣性斜頸有效性與安全性尚未被證實。

### 投藥方式

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

## 眼瞼痲攣及半邊顏面痲攣

### 劑量學

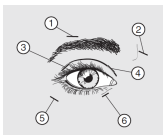
在一使用Dysport治療良性原發性眼瞼痲攣症(benign essential blepharospasm, BEB)的劑量範圍研究中，每眼各Dysport40單位的劑量時有顯著性療效。而當劑量為每眼各Dysport80或120單位時有持續較長久的效果。

然而，局部不良反應(尤其是眼瞼下垂)的發生率與劑量相關。治療眼瞼痲攣及半邊顏面痲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(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。若因額側肌肉痲攣造成影響視力，則可能需要額外注射於眉上 (1與2) 的額側肌肉部位。

如果是單側眼瞼痲攣的話，注射部位則必需只在病灶的眼睛。半邊顏面痲攣的患者應如同單側眼瞼痲攣療法作治療。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於兒童的眼瞼痲攣與半邊顏面痲攣的有效性與安全性尚未被證實。

### 投藥方式

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

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。

## 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累積效果，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。

#### 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。

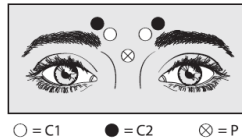
請先卸妝並用局部抗菌劑清潔皮膚。

請使用 29-30 號無菌針頭，以正確的角度執行肌肉內注射。

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顴角之眉間肌，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。

#### 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：

- 分析失敗原因，例如不正確的肌肉注射、注射技術、毒素中和和抗體的形成；
- 重新評估以 Dysport 治療的適當性

-兒童：不建議 18 歲以下之患者使用本品改善中度至重度皺眉紋。

#### 投藥方式

Dysport用於治療皺眉紋時，應以生理食鹽水(0.9%w/v)調配成每毫升含Dysport 200U的溶液。肌肉注射。

#### 4.3 禁忌

本品禁用於已知對Dysport所含成份過敏之個例。

#### 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。

治療小兒腦性麻痺時，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未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。臨床上，若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。

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

#### 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)可能會強化肉毒桿菌素的效果，應小心使用。

#### 4.6 孕婦及授乳

##### 孕婦

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。

##### 授乳期

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)

#### 4.7 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。

#### 4.8 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(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

##### 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%)。

小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣(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。

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
	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
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、刺痛和瘀血)
免疫系統異常	不常見	過敏症

#### 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

#### 4.9 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麻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癱瘓(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癱瘓的症狀。

#### 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-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Ca<sup>2+</sup>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，但尚未導致麻痺，最後此毒素藉由阻斷Ca<sup>2+</sup>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。

#### 成人上肢痙攣

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

	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		
	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。			

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。

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)評估痙攣狀況(等級和角度)，也觀察到在手指、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，依修正版英蘭切活動量表(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。

#### 成人下肢痙攣

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-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。

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			

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。試驗顯現隨著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	Dysport 40	Dysport	Dysport
--	----	-----	------------	---------	---------



		(N=26)	Units (N=31)	80 Units (N=31)	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踝關節屈

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屈的腦性麻痺兒童患者。受試者納入標準為修正版艾許沃氏量表 (MAS) 2級以上、未曾接受肉毒桿菌毒素或曾接受肉毒桿菌毒素治療的患者，共收納235位患者。受試者在研究中接受以下治療：Dysport 10U/公斤/腿、Dysport 15U/公斤/腿或安慰劑。其中有41%的病患接受雙側治療，所以這些患者的Dysport總劑量為20U/公斤或30U/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 *

與對照組比較：\*p ≤ 0.05；\*\*p ≤ 0.003；\*\*\* p ≤ 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%)。

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、比目魚肌與脛後肌) 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，以修正版艾許沃氏量表 (MAS)、醫師整體性評估 (PGA) 及目標達成量尺 (GAS) 評估療效。

#### 皺眉紋

在臨床研究中，2032位具有中度到重度皺眉紋的病患以50U的Dysport建議劑量進行治療。其中有305位病患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治療的病患有17% (32/190) 仍對治療有反應，而同研究的對照組病患只有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。

#### 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。

## 5.2 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 <sup>125</sup>I 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的性質改變，這種現象也在人類中發現。

## 5.3 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。

生殖毒性試驗：於懷孕的大鼠及兔每日肌肉注射clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex劑量分別為6.6units/kg(總累積劑量79 units/kg) and 3.0 units/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，Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex 顯現無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劑量下肌肉痲痺，而減少交配及雌鼠在每週20units/kg劑量下增加的著床失敗。

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型毒素與血球凝集素複合物的作用機制有關。

## 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。

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。

### 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

